

Série A, n° 796
N° d'ordre
1587

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

HENRY CHABANIER

Licencié ès sciences
Chef de laboratoire adjoint à la Faculté de Médecine

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE DES LOIS NUMÉRIQUES DE LA SÉCRÉTION RÉNALE
2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 18 Juin 1917, devant la Commission d'Examen

MM. DASTRE, *Président*
WALLERANT }
MATRUCHOT } *Examineurs*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1917



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Série A, n° 796

N° d'ordre

1587

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

HENRY CHABANIER

Licencié ès sciences

Chef de laboratoire adjoint à la Faculté de Médecine

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE DES LOIS NUMÉRIQUES DE LA SÉCRÉTION RÉNALE

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ



Soutenues le 5 Juin 1917, devant la Commission d'Examen

MM. DASTRE, *Président*

WALLERANT

MATRUCHOT

} *Examineurs*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1917

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DES SCIENCES

MM.

DOYEN P. APPELL, *Professeur*. Mécan. analyt. et Mécan. céleste.

PROFESSEUR
HONORAIRE

Ch. WOLF.

PROFESSEURS.

LIPPMANN . . . Physique.
 BOUTY . . . Physique.
 BOUSSINESQ . Phys. mathém. et Calcul des probabilités.
 PICARD. . . . Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
 Y. DELAGE . . Zoologie, anatomie, physiol. comparées.
 Gaston BONNIER . Botanique.
 DASTRE . . . Physiologie.
 KÖENIGS . . . Mécanique physique et expérimentale.
 VELAIN. . . . Géographie physique.
 GOURSAT. . . Calcul différentiel et Calcul intégral.
 HALLER. . . . Chimie organique.
 JOANNIS. . . . Chimie (Enseignement P. C. N.).
 JANET Physique. —
 WALLERANT . Minéralogie.
 ANDOYER. . . Astronomie.
 PAINLEVÉ. . . Mécanique rationnelle.
 HAUG. Géologie.
 HOUSSAY. . . Zoologie.
 H. LE CHATELIER . Chimie.
 Gab. BERTRAND . Chimie biologique.
 M^{me} P. CURIE. . Physique générale.
 CAULLERY . . Zoologie (Evolution des êtres organisés).
 C. CHABRIÉ . . Chimie appliquée.
 G. URBAIN . . Chimie.
 Emile BOREL . Théorie des fonctions.
 MARCHIS. . . Aviation.
 Jean PERRIN. . Chimie physique.
 G. PRUVOT . . Zoologie, anatomie, physiologie comparée
 MATRUCHOT . Botanique.
 ABRAHAM. . . Physique.
 CARTAN . . . Calcul différentiel et Calcul intégral.
 Cl. GUICHARD. Mathématiques générales.
 MOLLIARD . . Physiologie végétale.
 N. Application de l'Analyse à la Géométrie.
 N. Histologie.
 PUISEUX . . . Mécanique et astronomie.
 LEDUC Physique.
 MICHEL . . . Minéralogie.
 HéROUARD . . Zoologie.
 L. BERTRAND . Géologie.
 R. PERRIER . . Zoologie (Enseignement P. C. N.).
 COTTON . . . Physique.
 LESPIEAU . . Chimie.
 GENTIL Pétrographie.
 SAGNAC . . . Physique (Enseignement P. C. N.).
 PEREZ Zoologie (Evolution des êtres organisés).

PROFESSEURS
ADJOINTS.

SECRÉTAIRE.

D. TOMBECK.

TRAVAUX PRÉCÉDEMMENT PUBLIÉS

SÉCRÉTION RÉNALE A L'ÉTAT NORMAL

1. *Hydrémie et volumes urinaires* (en collaboration avec D. Joachimmidès). Arch. Urol. de la Clinique de Necker, t. I, fasc. 4, 1913.
2. *Glycosurie phlorizique et sécrétion du glucose en général* (en coll. avec E. de Sà. Comptes rendus des séances de la Soc. de Biol, t. LXXVI, p. 443, 1914.
3. *Indépendance de la sécrétion uréique et de la sécrétion glucosique provoquée par la phlorizine* (en coll. avec C. Lobo-Onell). Comptes rendus Soc. Biol., t. LXXIV, p. 681, 1913.
4. *Réaction des urines et débits chlorurés* (en coll. avec C. Lobo-Onell). Comptes rendus Soc. Biol. t. LXXIV, p. 850, 1913.
5. *Isotonie des concentrations maxima* (en coll. avec C. Lobo-Onell). Arch. Urol. de la Cl. de Necker, t. I, fas. 2, 30 juin 1913.
6. *Sur la localisation de l'urée dans le rein* (en coll. avec P. Chevallier). Comptes rendus Soc. Biol., t. LXXVIII, p. 689.
7. *Remarques sur le dosage du chlorure de sodium dans le sérum* (en coll. avec D. Joachimmidès). Comptes Rendus Soc. Biol, t. LXXIV, p. 849.
8. *Nouveaux documents concernant l'étude des lois numériques de la sécrétion rénale de l'urée* (en coll. avec E. Ibarra-Loring). Comptes rendus Soc. Biol., t. LXXIX, p. 70.
9. *Dosages comparatifs de l'urée, par le procédé au xanthidrol de Fosse et le procédé à l'hypobromite* (en coll. avec E. Ibarra-Loring), t. LXXVIII, p. 443.
10. *Comparaison des sécrétions rénales de l'urée et de l'iode. Constante iodo-sécrétoire* (en coll. avec E. Ibarra-Loring), t. LXXVIII, p. 445.
11. *Du mode d'excrétion par le rein des alcools éthylique et méthylique* (en coll. avec E. Ibarra-Loring). Comptes rendus Soc. Biol., t. LXXIX, p. 8.

12. *Étude sur le seuil de la sécrétion chlorurée* (en coll. avec L. Ambard et C. Lobo-Onell). Arch. Urol. de la Cl. de Necker, t. I, fas. 1, p. 39, 5 juin 1913.

SÉCRÉTION RÉNALE A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

13. *De la sécrétion rénale chez les hypertendus* (en coll. avec C. Lian). Gazette des Hôpitaux, 6 nov. 1913, n° 126.
14. *La Sécrétion rénale des chlorures chez les brightiques œdémateux* (en coll. avec L. Ambard). Arch. Urol. de Cl. de Necker, t. I, fas. 2, 30 juin 1913.
15. *Étude de la concentration maxima dans ses rapports avec l'azotémie* (en coll. avec F. Legueu et L. Ambard). Arch. Urol. de la Cl. de Necker, t. I, fas. 2, 30 juin 1913.
16. *Altération de la sécrétion rénale après l'ablation des glandes surrénales* (en coll. avec R. Porak). Comptes rendus. Soc. Biol., t. LXXVII, p. 440.

TRAVAUX D'ORDRE CLINIQUE

17. *Sur le collapsus dans la fièvre typhoïde* (en coll. avec Ch. Aubertin). Presse médicale, 18 mars 1915, n° 11.
18. *Le Lavage du canal rachidien* (en coll. avec Ch. Aubertin). Presse médicale, 1915, n° 27, p. 213.
19. *Syndrome hémorragique dans la fièvre typhoïde* (en coll. avec J. Milhit). Arch. mal. cœur, 1916.
20. *De l'emploi de corps permettant de décolorer les téguments lors de la désinfection des mains par la teinture d'iode* (en coll. avec J. Chabanier). Presse médicale, 10 août 1912, n° 65, p. 668.

HÉMATOLOGIE

21. *Action du cuivre colloïdal sur le sang* (en coll. avec L. Rollin et E. Chabanier). Presse médicale, 5 février 1913, n° 11.
22. *De la résistance comparée des globules du sang et de la pulpe splénique aux solutions salines diluées* (en coll. avec Ch. Aubertin). Comptes rendus Soc. Biol., t. LXXVIII, p. 144.
23. *Les Granulations azurophiles des mononucléaires dans le sang*

normal et dans les leucémies. Annales de Médecine, 1914-1915, t. II, n° 24, juillet 1915.

24. *La Formule leucocytaire dans les oreillons* (en coll. avec Ch. Aubertin). Arch. mal. cœur, 8^e année, n° 1 et 2, janvier-février 1915.
 25. *L'Éosinophilie des prostatiques* (en coll. avec L. Morel). Comptes rendus Soc. Biol., t. LXXIV, p. 948, 1913.
 26. *Recherches sur la teneur du sérum humain en alexine* (en coll. avec L. Betancès et M^{lle} Lebert) (à l'impression).
 27. *Une technique simple et précise de la réaction de fixation dans la syphilis* (en coll. avec M^{lle} Lebert et L. Betancès) (à l'impression).
 28. *De l'intérêt pratique de la réaction de Landau dans la syphilis* (en coll. avec L. Betancès et M^{lle} Lebert) (à l'impression).
-

MEIS

En affectueux souvenir.

ÉTUDE DES LOIS NUMÉRIQUES

DE LA SÉCRÉTION RÉNALE

AVANT-PROPOS

Ce travail est l'exposé d'une partie des recherches que nous avons poursuivies pendant environ cinq ans dans le laboratoire de L. Ambard, à la Clinique de Necker, sur la sécrétion normale et pathologique des reins. Le lecteur trouvera dans ce mémoire des techniques, des faits expérimentaux et le moins possible d'hypothèses ; nous nous excusons à l'avance si la lecture en peut devenir de ce fait plus aride. Nous nous tiendrons pour satisfait si les documents que nous apportons facilitent le travail de ceux qui reprendront ces recherches.

Nous avons été guidé dans notre travail par L. Ambard ; c'est sous sa direction que nous avons fait l'apprentissage du travail scientifique, son amitié a été pour nous toujours un précieux appui. Nous lui adressons, ainsi qu'à L. Morel et H. Verliac, qui nous ont fait libéralement profiter de leur expérience

en chirurgie expérimentale et en histologie, nos remerciements les plus sincères.

Nos recherches ont été heureusement facilitées par le professeur Legueu ; ses encouragements nous ont soutenu dans notre tâche, et certains ordres d'expériences que nous aurions dû abandonner par suite de cette insuffisance de crédits qui est commune à la plupart des laboratoires en France, ont été rendues possibles par sa libéralité.

Le professeur Dastre a bien voulu suivre notre travail, sa critique nous a été utile et a souvent rendu plus fécondes nos recherches.

Nous lui adressons, ainsi qu'au professeur Legueu, l'expression de notre vive reconnaissance.

Les D^{rs} Hallion et Portier ont patiemment argumenté ce mémoire. Nous les prions de croire à notre gratitude.

PLAN GÉNÉRAL

Ce mémoire contient l'exposé de travaux expérimentaux qui répondent à trois ordres d'idées différents.

Les recherches que nous y rapportons concernent en effet :

D'une part, le phénomène de diffusion par le rein ;

D'autre part, l'étude des lois numériques qui régissent le débit des substances que le rein concentre ;

Enfin, les propriétés des seuils d'excrétion.

Il s'agit là, nous le répétons, de trois directions de travail différentes dans lesquelles nous avons poussé nos recherches expérimentales.

Nous avons divisé notre exposé en quatre chapitres dont voici l'économie :

Le *premier chapitre* contient les documents expérimentaux que nous avons réunis concernant un groupe très particulier de substances qu'avec Ambard nous proposons d'appeler *substances diffusées*. Alors que toutes les autres substances que le rein excrète sont concentrées par le rein, les substances diffusées passent dans l'urine au taux même

où elles se trouvent dans le sang. On trouvera dans ce premier chapitre le résultat des expériences que nous avons effectuées concernant le mode d'élimination par le rein des alcools éthylique, méthylique et propylique, l'éther acétique (acétate d'éthyle), l'acétone et le chloroforme.

Les *chapitres II et III* sont consacrés à l'étude des lois numériques qui régissent les substances que le rein concentre. Ces substances, ainsi que l'ont montré L. Ambard et A. Weill, peuvent être divisées en deux groupes :

1° Substances avec seuil d'excrétion :

2° Substances sans seuil d'excrétion.

Les substances avec seuil d'excrétion se caractérisent par ce fait qu'elles ne s'éliminent par l'urine que lorsque leur teneur dans le sang dépasse un certain taux, et que leur sécrétion cesse quand leur teneur dans le sang est au-dessous de ce taux ou seuil d'excrétion. Les substances sans seuil d'excrétion, au contraire, tendent à s'éliminer par le rein tant qu'il en reste une quantité, si faible soit-elle, dans le sang.

Le *chapitre II* contient l'exposé des faits concernant les lois numériques du débit des substances sans seuil d'excrétion.

I. — Nous y étudions d'abord l'*urée*, substance commode pour l'expérimentation, et exposons successivement :

A. — Les expériences que nous avons faites pour vérifier les lois numériques indiquées par Ambard

concernant les relations du débit de l'urée avec la teneur du sang en urée et la concentration de l'urée dans l'urine.

B. — Les faits que nous avons recueillis concernant les divers facteurs susceptibles d'agir sur la constante uréo-sécrétoire : élimination simultanée d'autres substances que l'urée par le rein, modifications quantitatives ou qualitatives du parenchyme rénal.

C. — L'intérêt pratique de la constante uréo-sécrétoire en physiologie.

Après l'urée, type d'étude des substances sans seuil d'excrétion, nous étudions le débit des ions :

II. — I (des iodures) ;

III. — SO_4 (des sulfates) ;

IV. — NH_4 (des sels ammoniacaux).

Dans le *chapitre III*, sont exposées les expériences concernant le *débit des substances qui ont un seuil d'excrétion*.

Nous y étudions, au moyen des techniques appropriées, le débit :

I. — De l'ion Cl (des chlorures) :

II. — Du glucose ;

III. — De la glycérine.

Enfin, dans le *chapitre IV*, nous étudions la *physiologie des seuils d'excrétion* et exposons successivement :

I. — Les faits concernant la physiologie des seuils :

1° Du chlore ;

2° Du glucose ;

3° De l'eau ;

4° Du brome.

II. — Les faits concernant les rapports des divers seuils :

1° Seuils du glucose et du chlore ;

2° Seuils du chlore et de l'eau.

III. — Enfin les faits concernant l'action du système nerveux sur les seuils.

CHAPITRE PREMIER

LES SUBSTANCES QUI DIFFUSENT

Les substances qui diffusent présentent ce caractère particulier de passer dans l'urine au taux même où elles se trouvent dans le sang.

Certains résultats de Nieloux et Nowicka concernant l'alcool éthylique (1), quelques expériences de Nieloux et Placet (2) sur l'élimination de l'alcool méthylique permettaient déjà de se rendre compte que ces substances échappent au pouvoir de concentration du rein.

Nous avons repris l'étude du mode d'élimination de ces corps par le rein en employant une technique expérimentale plus appropriée au but que nous nous proposons, c'est-à-dire en comparant l'urine au sang recueilli simultanément. La technique générale de nos expériences a été la suivante : nous faisons ingérer la substance dont nous voulions étudier le mode d'élimination ; un certain temps après, nous faisons uriner le sujet, ou (ce qui est préférable)

1. Nieloux et Nowicka, *Journ. de Physiol. et Pathol. génér.*, mars 1912, p. 296.

2. Voir A. Placet, *Recherches expérimentales sur la toxicité, l'élimination et la combustion dans l'organisme de l'alcool méthylique*, thèse médecine, Paris 1912.

nous le sondions ; environ dix à quinze minutes après l'évacuation de la vessie, nous prélevions le sang dans une veine [et le soumettions immédiatement à l'analyse. Dix à quinze minutes après ce prélèvement, nous recueillions à nouveau l'urine, mesurions le volume obtenu, et sur cet échantillon pratiquions les dosages nécessaires.

Nous avons effectué nos recherches sur l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, l'alcool propylique, l'acétone, l'éther acétique (acétate d'éthyle) et le chloroforme. Nous exposons maintenant les faits que nous avons recueillis.

1° Faits concernant le mode d'élimination de l'alcool éthylique

L'alcool était ingéré en une heure environ, dilué dans dix fois son volume d'eau.

Technique des dosages. — L'alcool éthylique était dosé dans l'urine et dans le sang par la méthode de Nicloux. Nous exposerons seulement dans ses grandes lignes ce procédé maintenant classique, dont on trouvera la description dans les divers précis (1) : 10 centimètres cubes d'urine ou de

1. M. Nicloux, *Sur le dosage de l'alcool dans les solutions diluées*. (Soc. Biol., 1904, t. LVII, p. 652). — Du même : *Simplification de la méthode de dosage de l'alcool dans le sang et dans les tissus* (Soc. Biol., t. LX, p. 1034) — Du même encore : *Dosage de l'alcool éthylique dans des solutions où cet alcool est dilué dans des proportions comprises entre 1/500 et 1/3000*. (Soc. Biol., 1896, 10^e série, t. III, p. 841). — Du même : *Remarques sur le dosage de l'alcool éthylique* (Soc. Biol., 1896, 10^e série, t. III, p. 1126 (Voir A. Morel, *Précis de technique chimique à l'usage des laboratoires médicaux*. Paris, 1909, p. 223).

sang(1) sont reçus dans un ballon contenant 65 centimètres cubes d'une solution saturée d'acide picrique destinée à précipiter les matières albuminoïdes. Le ballon est mis en communication avec un appareil à distillation de Schloesing. Le liquide distillé est reçu dans une éprouvette graduée contenant quelques centimètres cubes d'eau distillée. On arrête la distillation quand on a recueilli environ un cinquième du volume du mélange primitif. Dans un tube à essais on introduit 5 centimètres cubes du distillat, puis 6 à 7 centimètres cubes d'acide sulfurique pur à 66 degrés Baumé. Le liquide s'échauffe fortement ; on verse alors peu à peu du bichromate de potassium à 19 grammes p. 1000 jusqu'à virage du vert bleu au vert jaune persistant, en chauffant légèrement à l'ébullition entre chaque addition de bichromate. Soit n le nombre de centimètres cubes versés de la solution de bichromate, la teneur du distillat en alcool absolu par centimètre cube est de : $\frac{n}{1000}$ centimètres cubes. Une simple règle de trois permet de trouver la teneur en centimètres cubes d'alcool par litre de l'urine ou du sang soumis au dosage (2).

1. Le sang était recueilli sur une pincée de fluorure de sodium.

2. Pour plus de précision, nous avons employé une solution à 19/3 p. 1000, soit 6,33 de bichromate. Avec cette solution, la teneur de 1 centimètre cube de distillat en alcool éthylique absolu est donc :

$\frac{n}{3 \times 1000}$ centimètre cubes pour n cm³ versés.

2^o Faits concernant l'alcool méthylique

Technique des expériences

La technique des expériences a été identique à celle suivie pour l'étude de l'alcool éthylique. Nous avons fait ingérer à des hommes et à des chiens de l'alcool méthylique pur à 99°5, redistillé, dilué dans de l'eau, et cela sans le moindre incident. Les dosages ont été effectués par la méthode de Nicloux (1). Elle est identique à celle décrite par cet auteur pour l'alcool éthylique. Seul le calcul final est différent : soit n le nombre de centimètres cubes versés de la solution de $\text{Cr}^2\text{O}'\text{K}^2$ à 19 o/oo pour obtenir le virage : la teneur en centimètres cubes d'alcool méthylique de 1 centimètre cube du distillat sera : $\frac{n}{2000}$ et avec la solution à 6 gr. 33 o/oo que nous avons employée pour la première expérience rapportée ci-après : $\frac{n}{3 \times 2000}$

Voici les résultats des expériences que nous avons effectuées avec Ibarra-Loring :

1. Maurice Nicloux, *Dosages de petites quantités d'alcool méthylique et d'aldéhyde formique* (Bulletin de la Société chimique, 1897, 3^e série, t. XVII, p. 839).

EXPÉRIENCES CONCERNANT L'ALCOOL MÉTHYLIQUE

Noms des sujets	Quantité d'alcool méthylique ingérée en cm ³	Epoque du prélèvement de l'urine depuis la fin de l'ingestion en heures	Quantité d'urine soumise au dosage en cm ³	Volume du distillat (en cm ³)	Cm ³ de Cr ² O ⁷ K ² à 19 p. 1000 versés pour 5 cm ³ de distillat	Alcool absolu en cm ³ par litre d'urine	Quantité de sang soumise au dosage (en cm ³)	Volume du distillat (en cm ³)	Cm ³ de Cr ² O ⁷ K ² à 19 p. 1000 versés pour 5 cm ³ du distillat	Alcool absolu en cm ³ par litre de sang
I. — Chien 7 noir...	60	2 1/2 4	2 5	12,5 20	1,7 (1) 0,85	4,76 4,7	10 10	25 20	4,2 (1) 1,7	4,75 4,7
II. — Cha	40	2 20	10 10	20 34	1 0,2	4 0,34	10 10	20 34	1,05 0,2	4,05 0,34
III. — Hosl	50	1	10	20	1,15	4,45	10	20	1,2	4,20
IV. — Yv.....	50	2	10	25	0,7	0,87	10	25	0,7	0,87
V. — Rouss.....	50	2	10	25	1,1	4,37	10	25	1	4,25

I. Il s'agit par exception de la solution de Cr²O⁷K² à 6,33 o/oo.

3° Faits concernant l'alcool propylique

Nous avons dosé l'alcool propylique dans le sang et l'urine par une méthode analogue à la méthode décrite par Nicloux pour l'alcool éthylique et l'alcool méthylique.

D'après Nicloux, la réaction d'oxydation de l'alcool propylique par le bichromate est quantitativement assez irrégulière et peut varier selon la concentration en alcool propylique, la température, la quantité de SO_4H^2 ajoutée, pour ne citer que ces facteurs. Il est donc difficile d'indiquer d'une manière très précise à quelle quantité d'alcool propylique correspond un volume donné de liqueur titrée de bichromate. Mais, à vrai dire, pour l'ordre des recherches que nous poursuivons, cette donnée n'est pas indispensable, et, en nous mettant dans les mêmes conditions de concentration en alcool propylique, en ajoutant chaque fois la même quantité d'acide sulfurique, nous pourrions cependant mettre en évidence le rapport existant entre la teneur du sang et celle de l'urine en alcool propylique, qui seront entre elles comme les volumes employés d'une même solution titrée de bichromate pour obtenir la réaction de Nicloux.

Voici les résultats obtenus chez un chien :

Chien blanc n° 8.

A 9 heures, ingestion de 50 centimètres cubes d'alcool propylique (ivresse rapide, avec vomissements).

A 12 heures, prélèvement simultané d'urine et de sang.

DOSAGES

Urine : on opère sur 10 centimètres cubes.

On recueille 30 centimètres cubes de distillat.

Pour 5 centimètres cubes de distillat on doit verser

0 cm³. 35 de bichromate à 6,33 o/oo.

Sang : on opère sur 10 centimètres cubes.

On recueille 30 centimètres cubes de distillat.

Pour 5 centimètres cubes de distillat on verse

0 cm³. 25 de bichromate à 6,33 o/oo.

La teneur en alcool propylique est donc sensiblement la même dans l'urine et dans le sang.

4° Faits concernant l'acétate d'éthyle (éther acétique)

A. — Technique des expériences

Les expériences ont été analogues à celles concernant l'alcool éthylique. Par prudence nous avons seulement expérimenté sur des chiens, en l'absence de documents précis concernant la toxicité de l'éther acétique (1).

1. Nos deux chiens ont d'ailleurs mal supporté les doses que nous leur avons fait absorber :

Le chien I (16 kgs) présenta des vomissements et une salivation abondante, environ une demi-heure après l'ingestion. En même temps la respiration devenait pénible et courte, la température périphérique diminuait, et le chien engourdi, atone, mourait peu après le prélèvement du sang (par ponction au cœur).

Le chien II (18 kgs), pour une dose environ moitié moindre par kilo d'animal, présenta des phénomènes analogues mais moins accentués. Il semblait rétabli deux jours après quand nous lui fîmes ingérer 25 centimètres cubes d'éther acétique. Il n'eut pas de vomissements, mais entra dans un état sub-comateux et mourut également après le prélèvement de sang.

B. — *Technique des dosages*

Nous avons dosé l'éther acétique au moyen du bichromate. D'après Nicloux, dans cette réaction, le radical éthyle (C^2H^5) de l'éther acétique ($CH^3CO-C^2H^5$) intervient seul. Sachant que 1 centimètre cube d'une solution de bichromate de potassium à 19 0/0 correspond à 0 cm³. 005 d'alcool éthylique ou à 4 milligrammes de cette substance, il est facile de voir que 1 centimètre cube de $Cr^2O^7K^2$ à 19 0/0 doit correspondre à $4 \times \frac{88}{46} = 7$ mgr. 652 d'éther acétique (88 et 46 étant les poids moléculaires respectifs de l'acétate d'éthyle et de l'alcool éthylique).

C'est ce que nous avons vérifié :

Nous avons préparé par pesée une solution contenant par litre exactement 2 gr. 01 d'acétate d'éthyle pur que nous avons redistillé nous-même.

Voici les résultats obtenus en dosant l'éther acétique dans divers volumes de cette solution au moyen d'une solution de $Cr^2O^7K^2$ à 9,5 p. 1000.

VOLUME de la solu- tion titrée d'étheracé- tique sou- mis au do- sage (en cm ³)	ÉTHER acétique contenu (en ingr.)	Cm ³ de $Cr^2O^7K^2$ à 9,5 0/00 versés	ÉTHER acétique contenu (en mgr.)	Concentra- tion par litre cor- respon- dante (en gr.)	DIFFÉRENCE pour 100
1	2,01	0,55	2,09	2,09	+ 4
2	4,02	1,05	3,99	1,995	— 0,7
3,5	7,035	1,9	7,22	2,062	+ 2,5
4	8,04	2,10	7,98	1,997	— 0,7
5	10,05	2,7	10,26	2,05	+ 2

Les résultats précédents montrent qu'il est possible de doser avec une grande approximation l'éther acétique par la méthode au bichromate.

Au lieu d'employer une solution de $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$ à 19 0/00 ou à 9,5 0/00, on peut se servir d'une solution telle que en opérant sur 5 centimètres cubes de la solution à doser, le nombre de centimètres cubes versés de la solution de $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$ représentent le poids en milligrammes par litre d'acétate d'éthyle. On calculera aisément que le titre de la solution de $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$ répondant à cette condition est de 12 gr. 41 0/00 (1).

Le mode opératoire des dosages dans le sang et l'urine a été identique à celui suivi pour les dosages des alcools éthylique, méthylique et propylique, c'est-à-dire, séparation de l'éther acétique par distillation en présence d'acide picrique, puis dosage par le bichromate dans le liquide de distillation.

1. En effet, cette solution devra être telle que 1 centimètre cube corresponde à 5 milligrammes d'acétate d'éthyle, par suite 1 litre devra contenir :

$$19 \times \frac{5}{7,651} = 12 \text{ gr. } 41 \text{ de } \text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2.$$

RÉSULTATS DES EXPÉRIENCES CONCERNANT L'ÉTHÉR ACÉTIQUE

Numéros des chiens	Quantité d'acétate d'éthyle ingérée (en cm ³)	Époque du prélèvement de l'urine depuis la fin de l'ingestion (en heures)	Durée du prélèvement de l'urine	Volume d'urine recueilli (en cm ³)	Volume d'urine ramené à 24 heures (litres)	Quantité d'urine soumise au dosage (en cm ³)	Volume du distillat	Cm ³ de Cr ² O ³ à 9,5 o/oo versés pour 5 cm ³ de distillat	Éther acétique en gr. par litre d'urine	Quantité de sang soumise au dosage (en cm ³)	Volume du distillat	Cm ³ de Cr ² O ³ K ² à 9,5 o/oo versés pour 5 cm ³ de distillat	Éther acétique en gr. par litre de sang
N° 1	50	2	13'	2	0,225	2	15	0,25	4,43	10	30	0,6	4,37
N° 2	35	3	16'	2,3	0,207	2,3	12	0,25	0,95	10	20	0,560(1)	0,86
		4	33'	7,5	0,327	7,5	15	0,2	0,30	7,5	15	0,15	0,22
		1 $\frac{1}{2}$	34'	2	0,084	2	10	0,225(1)	0,86	5	15	0,4	0,91

1. Moyenne de plusieurs essais.

5° Faits concernant l'acétone

A. — *Technique des expériences.*

La technique est analogue à celle suivie pour les corps précédents. Nous avons expérimenté d'abord sur un chien, puis, après avoir constaté sur nous-même l'innocuité de l'acétone rectifié (acétone du bisulfite), nous avons opéré sur des sujets de bonne volonté, qui, à part un léger degré d'ébriété, ne présentèrent aucun trouble qui mérite d'être signalé.

B. — *Technique des dosages.*

Étant donné la richesse en acétone des échantillons sur lesquels nous opérions, nous avons, pour doser cette substance, combiné la méthode de séparation par distillation en présence d'acide picrique qui nous a servi pour les dosages précédents, avec la méthode de dosage par le sulfate mercurique acide indiquée par Denigès (1), méthode qui repose sur le fait suivant : chauffée avec un très grand excès de sulfate mercurique acide l'acétone précipite un composé blanc insoluble, répondant à la formule : $2(\text{SO}^4 \text{ Hg } 3 \text{ Hg O}^4) \cdot 5 (\text{C}^3 \text{ H}^6 \text{ O})$, contenant 5,22 o/o de son poids d'acétone.

Mode opératoire

1° *Séparation de l'acétone.* — On procède exactement comme dans le cas des alcools éthylique et

1. G. Denigès, *Précis de Chimie analytique*, 1907, p. 770.

méthylrique ou encore de l'éther acétique; 10 centimètres cubes de sang ou d'urine additionnés de 65 centimètres cubes d'une solution saturée d'acide picrique sont distillés dans l'appareil de Schloesing. On recueille environ le tiers du volume primitif (1).

2° *Dosage de l'acétone.* — La totalité ou une partie aliquote du distillat (2) est reçue dans un flacon en verre assez fort d'environ 100 centimètres cubes de capacité. On ajoute un égal volume du réactif de Denigès :

Oxyde mercurique (jaune ou rouge).....	50 gr.
Acide sulfurique pur.....	200 cmc.
Eau distillée.....	1000 cmc.

On bouche au liège, on ficelle fortement, puis on place le flacon dans un bain d'eau d'environ 2 à 3 litres que l'on porte de la température ambiante à l'ébullition vive. A cette dernière température le précipité blanc ne tarde pas à apparaître, qui, d'abord très fin, va peu à peu se réunir. Il nous a paru bon de maintenir assez longtemps le flacon dans l'eau bouillante, une demi-heure ou même une heure ; de la sorte, le précipité se rassemble mieux et la filtration est facilitée. Le flacon est alors retiré, refroidi, puis on filtre en s'aidant de la trompe sur papier parcheminé, en employant le procédé des deux filtres (3).

1. Faire plonger le tube effilé du Schloesing dans environ 5 centimètres cubes d'eau distillée.

2. L'échantillon ne doit pas contenir plus de 50 milligrammes d'acétone.

3. Ce détail est exposé plus loin page 48.

Les filtres sont séchés à 100-110 degrés puis pesés. On peut encore isoler le précipité par centrifugation, le laver avec soin jusqu'à ce que le liquide de lavage ne contienne plus d'acide sulfurique, puis on dessèche jusqu'à poids constant et l'on pèse.

RÉSULTATS DES EXPÉRIENCES CONCERNANT L'ACÉTONE

Noms des sujets	Quantité d'acétone pure ingérée.	Epoque du prélèvement de l'urine depuis la fin de l'ingestion	Durée du prélèvement de l'urine	Volume d'urine recueilli cm ³	Volume d'urine ramené à 24 heures (lit.)	Quantité d'urine soumise à la distillation (en cm ³)	Volume du distillat.	Volume du distillat utilisé pour le dosage	Poids du précipité blanc obtenu	Poids d'acétone correspondant	Acétone par litre d'urine gr.	Quantité de sang soumise à la distillation (en cm ³)	Volume du distillat	Volume du distillat utilisé pour le dosage.	Poids du précipité blanc obtenu	Poids d'acétone correspondant,	Acétone par litre de sang r.
1) Sch	40	1 h. 1/2	10'	100	44, 400	10	25	25	0,104	0,00542	0,54	10	25	25	0,087	0,0015	0,45
2) Rac.	40	2 h. 5 h. 1/2 24 h.	25' 20'	10 10	0,576 0,720	10 10	25 25	25 25	0,093 0,070 0,038	0,0048 0,0036 0,0019	0,48 0,36 0,19	10 10 15	25 25 25	25 25 25	0,096 0,066 0,017	0,0050 0,0034 0,000887	0,50 0,34 0,17
3) Frui.	40	3 h. 4 h. 1/2				10 10	25 25	20 25	0,087 0,132	0,00454 0,00689	0,56 0,68	10 10	25 25	20 25	0,088 0,112	0,00459 0,00584	0,57 0,58
4) Chien 3 10 kilos	35	2 h.				8	15	15	0,062	0,0323	0,40	8	15	15	0,079	0,00412	0,51
5) Lai.	30	1 h. 2 h. 1/2				10 10	20 20	20 20	0,102 0,128	0,0053 0,0066	0,53 0,66	10 10	20 20	20 20	0,093 0,084	0,0048 0,0043	0,48 0,43
6) Rou.	40	3 h. 1/2 5 h.				10 20	20 30	20 30	0,123 0,203	0,0064 0,0105	0,64 0,52	10 20	20 30	20 30	0,116 0,200	0,0060 0,0104	0,60 0,52

6° Faits concernant le chloroforme.

B. — *Technique de dosage.*

Nous avons dosé le chloroforme dans le sang et l'urine par la méthode maintenant classique de Nicloux (1), dont voici le résumé :

Dix centimètres cubes de sang ou d'urine sont distillés dans le Schloesing-Aubin en présence de 100 centimètres cubes d'alcool à 95 degrés additionnés de 5 centimètres cubes d'une solution alcoolique d'acide tartrique à 5 o/o faite à chaud. Le distillat est reçu dans 10 centimètres cubes d'alcool à 95 degrés. On recueille environ 40 centimètres cubes qui sont versés dans un ballon et auxquels on ajoute 10 centimètres cubes de KOH alcoolique à 10 o/o exempt de chlorures ; on maintient trente minutes à l'ébullition ; le chloroforme est transformé en chlorure de potassium (réaction de Dumas) :



On verse alors le tout dans un verre à pied, on ajoute de l'acide nitrique au tiers jusqu'à réaction franchement acide à la phénolphthaléine, puis une pincée de carbonate de chaux pur, un demi-centimètre cube d'une solution de chromate neutre de potassium à 5 o/o, et ensuite on verse une solution

1, M. Nicloux, *C. R. Soc. Biol.*, 1906, pp. 88 et 91.

de nitrate d'argent à 8 gr.535 par litre jusqu'à virage au rouge brun. La quantité de chloroforme contenue dans l'échantillon est 2 n milligrammes, n étant le nombre de centimètres cubes versés de la solution titrée de nitrate d'argent.

B. — Résultats des expériences

1° Chien noir, n° 4, 20 kilos.

A midi : injection sous-cutanée de 1/2 centigramme de morphine.

De 2 heures à 2 h.20 : anesthésie chloroformique (asphyxie à plusieurs reprises).

A 4 h. 30 : le chien étant réveillé, on prélève simultanément de l'urine et du sang (ponction au cœur).

En trente-six minutes, on recueille 19 cm³ 5 d'urine, ce qui correspond à un volume ramené à vingt-quatre heures de 0 lit. 777.

DOSAGES

Sang : on distille 20 centimètres cubes de sang.

On verse 1,3 cm³. d'une solution de NO³Ag à $\frac{8,535}{3}$.

Donc teneur en CHCl³ par litre de sang = 0,0433 gr.

Urine : on distille 19 cm³. 5.

On verse 0,6 cm³. d'une solution de NO³Ag à $\frac{8,535}{3}$.

Donc teneur en CHCl³ par litre d'urine = 0,0205 gr.

2° Chien blanc, n° 5, 20 kilogs.

A 11 h. 1/2 : injection sous-cutanée de 1 centigramme de morphine.

De midi à 2 heures : anesthésie chloroformique (environ 50 gr. de CHCl³).

1° A 3 h. 45 (l'animal étant réveillé) : on recueille simultanément de l'urine et du sang.

En trente-deux minutes, on recueille 18 centimètres cubes d'urine, ce qui correspond à un volume ramené à vingt-quatre heures de 0,81 litre.

DOSAGES

Sang : 20 centimètre cube sont distillés.

On verse 0,9 centimètre cube de la solution précitée de NO^3Ag .

Donc teneur en CHCl^3 par litre de sang = 0,03 gr.

Urine : 18 centimètre cube sont distillés.

On verse 0,6 centimètre cube de la solution de NO^3Ag .

D'où CHCl^3 par litre d'urine = 0,022 gr.

2° A 4 h. 45 : on recueille simultanément urine et sang.

En cinquante minutes, on obtient 8,5 centimètres cubes d'urine, ce qui correspond à un volume ramené à 24 heures de : 0,244 litre.

DOSAGES

Sang : 20 centimètres cubes sont distillés.

On verse 0,25 centimètres cubes de la solution de NO^3Ag .

Donc teneur en CHCl^3 par litre de sang = 0,00833 gr.

Urine : on distille 8,5 centimètres cubes. .

On verse 0,1 centimètre cube de la solution de NO^3Ag .

D'où CHCl^3 par litre d'urine = 0,0078 gramme.

3° **Chien noir**, n° 6, 15 kilogrammes.

A 11 h. 1/2 : injection sous-cutanée de 1 centigramme de morphine.

De midi à 3 heures : anesthésie chloroformique (environ 60 gr. de CHCl_3).

1° A 3 h. 30 : on commence à recueillir simultanément urine et sang (l'animal dormant encore).

En 27 minutes, on recueille 14,5 centimètres cubes d'urine, ce qui correspond à un volume ramené à vingt-quatre heures de 0,74 litre.

DOSAGES

Sang : on distille 20 centimètres cubes.

On verse 2,75 centimètres cubes de la solution de NO^3Ag .

D'où CHCl_3 par litre de sang = 0,091 gr.

Urine : on distille 14,5 centimètres cubes.

On verse 0,4 centimètres cubes de la solution de NO^3Ag .

D'où CHCl_3 par litre d'urine = 0,0185 gr.

2° A 4 heures (l'animal étant réveillé) : nouveau prélèvement d'urine et de sang. En cinquante-cinq minutes, on recueille 6,3 centimètres cubes d'urine, ce qui correspond à un volume ramené à vingt-quatre heures de 0,16 litre.

DOSAGES

Sang : on distille 20 centimètres cubes.

On verse 2,2 centimètres cubes de la solution de NO^3Ag .

D'où CHCl_3 par litre de sang = 0,073 gramme.

Urine : on distille 6,3 centimètres cubes.

On verse 0,6 centimètres cubes de la solution de NO^3Ag .

D'où CHCl^3 par litre d'urine = 0,063 gramme.

4° **Chien noir**, n° 6, 15 kilogrammes.

A midi : injection sous-cutanée de 1 centigramme de morphine.

De 1 heure à 3 heures : anesthésie chloroformique (environ 70 gr. de CHCl^3).

A 4 h. 1/2 : l'animal étant encore endormi, on prélève simultanément l'urine et le sang.

En trente minutes, on recueille 22 centimètres cubes d'urine, ce qui correspond à un volume ramené à vingt-quatre heures de 1 litre 056.

DOSAGES

Sang : on distille 20 centimètres cubes.

On verse 3 centimètres cubes de la solution de NO^3Ag .

D'où CHCl^3 par litre de sang = 0,100 gr.

Urine : on distille 20 centimètres cubes.

On verse 0,5 centimètres cubes de la solution de NO^3Ag .

D'où CHCl^3 par litre d'urine = 0,016 gramme.

L'animal meurt à 7 heures du soir.

En ce qui concerne le chloroforme, les choses semblent donc se passer de la façon suivante : pendant l'anesthésie, ou peu après l'anesthésie, il y a un écart très marqué entre la teneur en chloroforme du

sang et de l'urine, le sang étant beaucoup plus riche en chloroforme que l'urine. Peut-être cette différence tient-elle à ce que l'excrétion du chloroforme par le rein ne s'établit que peu à peu, peut-être encore est-elle due à une action toxique du chloroforme sur le rein.

Plus on s'éloigne de la période d'anesthésie, plus les faits deviennent analogues à ceux observés pour les substances que nous avons étudiées précédemment : le taux du chloroforme dans l'urine augmente en effet peu à peu, se rapprochant du taux dans le sang, qu'il peut égaler, mais qu'il ne dépasse pas (le fait est net chez le chien II et le chien III).

Le chloroforme nous paraît donc devoir être rangé parmi les substances qui diffusent par le rein.

*
* *
*

Le phénomène de diffusion

L'élimination par le rein des substances que nous venons d'étudier présente donc ce caractère particulier qu'elles passent dans l'urine au taux même où elles se trouvent dans le sang. En d'autres termes, le rein ne les concentre pas, ne les sécrète pas. Nous appelons *diffusion* ce phénomène qui apparaissait dans certaines expériences de Nicloux concernant les alcools éthylique et méthylique et que les faits que nous apportons nous semblent montrer d'une manière suffisamment nette.

L'étude du phénomène de diffusion est à compléter. Des faits que nous indiquons paraissent cependant se dégager les indications suivantes :

Tout d'abord, *le phénomène de diffusion est indépendant du volume urinaire* (au moins dans les conditions où nous nous sommes placé). Voici quelques exemples extraits des tableaux qui précèdent et qui montrent la chose nettement :

	Volume d'urine ramené à 24 heures	Teneur en acétate d'éthyle de sang	par litre d'urine
Chien II..	0,207 litre	0,86 grammes	0,95 grammes
	0,327 —	0,22 —	0,30 —
	0,084 —	0,91 —	0,86 —
		Teneur en alcool éthylique de sang	par litre d'urine
Volk.....	2,40 litres	0,75 cm. cubes	0,75 cm. cubes
	0,61 —	0,25 —	0,20 —
Faulk....	0,48 —	0,24 —	0,24 —
	1,00 —	0,84 —	0,87 —
Alons.....	3,33 —	0,25 —	0,33 —
	1,86 —	0,75 —	0,79

Il y a donc bien indépendance entre le volume urinaire et le phénomène de diffusion dans ces différents cas. Il y aurait lieu de voir jusqu'à quel point va cette indépendance.

Le phénomène de diffusion est, de plus, sans rapport avec le pouvoir sécrétoire du rein, comme le montre l'étude simultanée de la constante uréo-sécrétoire, dont nous allons préciser l'intérêt dans le chapitre suivant. Nous avons, en effet, constaté le phénomène de diffusion aussi bien chez des sujets présentant une constante de sécrétion normale que chez des sujets dont les constantes étaient de 0,100 ou de 0,120, correspondant à des valeurs sécrétoires

égales respectivement à la moitié et au quart de celle d'un sujet normal. Les substances qui diffusent traversent le rein comme elles traverseraient une membrane inerte ; leur passage n'est pas l'objet d'un travail particulier.

Il y a donc un lot de substances qui s'éliminent par le rein d'une manière très particulière et qui avait passé à peu près inaperçue. Celles que nous avons étudiées sont des fonctions chimiques différentes, et nous ne leur trouvons qu'un caractère commun, celui d'être *solubles dans les lipoïdes*. L'étude systématique du mode d'excrétion par le rein d'un grand nombre de substances organiques montrera seule si ce caractère est nécessaire ou facultatif. Elle permettra peut-être d'expliquer pourquoi, dans la série des substances possédant une **même** fonction chimique, certaines sont diffusées et d'autres concentrées : dans la série des corps doués de la fonction alcoolique, par exemple, nous avons vu que les premiers termes, alcools méthylique, éthylique, et propylique sont diffusés, alors qu'un terme plus élevé de cette série, la glycérine, est sécrété. Il y a donc une étude d'ensemble qui sera à faire dès que l'on possèdera les méthodes d'analyse nécessaires.

Les substances *diffusées* constituent, par rapport aux substances que le rein *sécrète* à proprement parler, un groupe restreint, et d'un intérêt assez limité. Il s'agit, en outre, de substances que le rein n'a qu'exceptionnellement l'occasion d'éliminer.

L'étude des substances que le rein concentre, permet d'arriver à des constatations d'un plus grand intérêt physiologique. C'est l'objet des chapitres suivants.

CHAPITRE II

ÉTUDE DU DÉBIT DES SUBSTANCES SANS SEUIL D'EXCRÉTION

Les substances sans seuil d'excrétion se caractérisent par ce fait qu'elles tendent à s'éliminer tant qu'il en reste une quantité si faible soit-elle dans le sang. D'après Ambard et Weill — qui ont proposé cette distinction des substances que le rein excrète en substances sans seuil et en substances avec seuil — les substances sans seuil comprennent d'une manière générale les substances inutiles à la vie cellulaire, encore appelées substances excrémentielles. C'est ainsi que l'urée, l'ammoniaque, les ions SO^4 (des sulfates), I (des iodures) sont des substances sans seuil.

L'urée, qui fait partie normalement de nos humeurs et que l'on trouve en quantité abondante dans l'urine, est un type commode pour l'étude des débits. Nous exposerons donc d'abord les résultats de nos expériences concernant l'excrétion de cette substance. Nous étudierons ensuite le débit des ions : NH^4 , SO^4 (des sulfates), I (des iodures), qui semblent

ainsi que nous le verrons, passer à travers le rein indépendamment des ions auxquels ils sont unis.

1° ÉTUDE DU DÉBIT DE L'URÉE DANS L'URINE

Deux faits d'observation déjà ancienne vont servir de base à l'étude expérimentale du débit uréique :

On a observé, d'une part, que le débit de l'urée dans l'urine D est d'autant plus grand que la teneur du sang en urée Ur est elle-même plus grande.

D'autre part, on a remarqué qu'au cours des polyuries, la concentration de l'urée dans l'urine C baisse, mais que cependant le débit uréique D augmente.

Voilà donc deux facteurs :

1° La concentration de l'urée dans l'urine par litre C,

2° La teneur du sérum en urée par litre Ur,

facteurs dont il semble indiqué de préciser les rapports avec le débit.

Or, si l'on étudie ce que deviennent les trois facteurs C, D, Ur, aux différents moments d'une même journée, on voit qu'ils varient dans des limites très larges, comme le montre l'observation suivante de A. Weill :

HEURES	OBSERVATIONS	Volume de l'urine (cm ³)	Volume ramené à 24 h. (litres)	Concentr. urée dans l'urine o/oo	Débit uréique horaire	Débit ramené à 24 heures	Urée par litre de sérum
8 à 9 m.	A jeun depuis la veille rien in- géré jusqu'à midi.	40	0,960	gr. 12,1	gr. 0,48	gr. 11,52	0,21
9 à 10 m.		36	0,864	11,6	0,42	10,08	
10 à 11 m.		39	0,936	11,8	0,44	10,56	
11 à 12 m.	Déjeuner, environ 120 gr. d'albu- minoides.						
12 à 1 s.	Dîner à 8 h.	56	1,344	24,7	1,38	33,12	0,46
1 à 2 s.		52	1,248	33,6	1,74	41,76	
2 à 3 s.		70	1,680	26,2	1,83	43,92	
3 à 4 s.		95	2,280	25,3	2,40	57,60	
4 à 5 s.		98	2,352	23,5	2,31	55,44	0,38
5 à 6 s.		75	1,800	22,4	1,66	39,84	
6 à 7 s.		54	1,296	20,1	1,08	25,92	
7 à 8 s.		41	0,984	19,6	0,80	19,20	

Au cours d'une même journée, la concentration de l'urée dans l'urine a donc varié de 11 gr. 6 à 33 gr. 6 o/oo; le débit uréique ramené à vingt-quatre heures de 10 gr. 08 à 57 gr. 60 et la teneur en urée du sérum de 0 gr. 21 à 0 gr. 46 par litre.

Pour étudier le débit uréique dans ses rapports avec la teneur en urée du sérum d'une part, et la concentration de l'urée dans l'urine d'autre part, on voit donc qu'il est indispensable :

1° De prélever l'urine dans un temps assez court pour que les trois facteurs C, D et Ur ne se modifient pas sensiblement durant cette intervalle;

2° De recueillir le sang en même temps que l'urine à laquelle on veut le comparer.

La technique des expériences concernant le débit

de l'urée et, d'une manière générale, d'une substance éliminée par le rein, sera donc la suivante :

On fait uriner à fond le sujet, ou, ce qui est préférable, on le sonde; on note l'heure. Dix à quinze minutes environ après, on prélève le sang, soit par ventouses scarifiées, soit par ponction veineuse. Pour les expériences concernant l'urée seule, il suffit de recueillir 40 à 50 centimètres cubes de sang que l'on laisse coaguler. Environ une demi-heure après la première miction ou le premier sondage, on fait uriner à nouveau le sujet ou on le sonde; on note à nouveau l'heure (1).

Soit v le volume d'urine en centimètres cubes recueilli pendant t minutes, le volume ramené à vingt-quatre heures sera : $V = \frac{v \times 1440}{t}$, 1440 étant le nombre de minutes contenues dans vingt-quatre heures.

L'urine est alors soumise au dosage.

Soit C , la concentration en urée par litre fournie par le dosage, le débit d'urée ramené à vingt-quatre heures, D , est égal à $V \times C$.

D'autre part, le sérum sanguin (2) est soumis au

1. Chez le chien, le sondage qui demande une longue habitude devra être pratiqué avec soin. Il y a intérêt, étant donné la faible quantité d'urine éliminée à prolonger la durée du recueil (une heure ou plus).

2. On peut au besoin se servir d'un sérum contenant des globules; il n'y a pas en effet, d'après ce que nous avons constaté, de différence sensible entre les teneurs en urée du sérum et du sang total.

D'après Hedin (*Arch. f.är die ges. phys.*, 1897, t. LVIII, p. 229) et Widal, A. Weill et Laudat (*Soc. Biol.*, déc. 1911), le sang total contiendrait environ 4 ou 5 o/o d'urée en moins que le plasma.

dosage : on connaît ainsi la teneur en urée du sérum par litre, Ur.

Il est donc facile de déterminer expérimentalement les trois facteurs C, D et Ur.

Le schéma des expériences destinées à mettre en évidence les rapports de D avec Ur d'une part, et avec C d'autre part, sera le suivant :

1° Dans une première série d'expériences on déterminera le rapport de D avec Ur quand C reste fixe ;

2° Dans une seconde série d'expériences, on déterminera le rapport de D avec C, quand Ur reste fixe.

En procédant ainsi, Ambard (1) a montré que le débit de l'urée dans l'urine est régi par les deux lois numériques suivantes :

1° *Quand le rein sécrète l'urée à une concentration urinaire C constante, le débit uréique D varie comme le carré de la teneur en urée du sérum Ur ;*

2° *Lorsque, avec une teneur en urée du sérum constante, le rein sécrète l'urée à des concentrations variables, le débit de l'urée dans l'urine D est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine C.*

Enfin Ambard, Moreno et A. Weill ont encore constaté que :

1. L. Ambard, *Rapports entre le taux de l'urée dans le sang et l'élimination de l'urée dans l'urine* (C. R. Soc. Biol., t. LXIX, p. 411, 1910).

2. L. Ambard, *Rapports de la quantité et du taux de l'urée dans l'urine, la concentration de l'urée du sang étant constante* (C. R. Soc. Biol., t. LXIX, p. 506).

L. Ambard et A. Weill, *les Lois numériques de la sécrétion rénale de l'urée et du chlorure de sodium* (Jour. de Phys. et de Pathol. gén., t. XIV, 19 juillet 1912, p. 752-763).

Lorsque les trois facteurs Ur, C, D varient, les deux lois précédentes se vérifient.

Nous avons repris avec E. Ibarra-Loring ces expériences, mais avant d'exposer les résultats obtenus, nous discuterons d'abord la valeur des méthodes de dosage de l'urée dans le sang et dans l'urine dont nous nous sommes servi.

Techniques de dosage de l'urée

Pour doser l'urée, nous nous sommes servi de deux méthodes, l'une basée sur une réaction de précipitation de l'urée et qui présente une précision remarquable : c'est la méthode au xanthidrol de Fosse. La seconde, est la méthode à l'hypobromite, plus rapide et qui, dans certaines conditions, peut atteindre un degré d'approximation suffisant.

1^{re} Méthode de dosage de l'urée par le xanthidrol

Cette méthode repose sur le fait suivant découvert en 1907 par Fosse (1).

Au sein de l'alcool et de l'acide acétique, l'urée s'unit au xanthidrol :



pour donner un corps bien défini cristallisé, la dixanthylurée :

1. R. Fosse, Comptes rendus Acad. Sc., 1907, p. 813 et 1912, p. 851, 1187, 1448 et 1820.



à peu près insoluble dans les solvants habituels. Il suffit de recueillir et de peser le précipité ainsi formé. Le poids de dixanthylurée divisé par 7 donne la quantité d'urée.

Dans les conditions de dosage indiquées par Fosse, le xanthydrol ne s'unit avec aucun des corps suivants, décelables dans le sang ou dans l'urine (1) :

Ammoniaque, méthyl — et diméthylamine, guanine, créatinine, créatine, arginine, glycylglycine, dicipipérazine (2).

Acide urique, xanthine.

Albuminoïdes de l'œuf et du sang, gélatine, fibroïne, peptone de Witte.

Glycérine, érythrite, mannite, glucose, lévulose, saccharose, dextrine, acides lactique, tartrique, citrique (3).

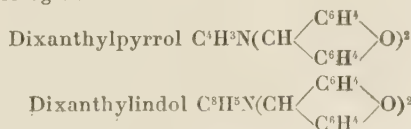
1. R. Fosse, *Sur l'activité chimique du xanthydrol et son application au dosage de l'urée* (C. R. Ac. Sc., 1914, t. CLVI I, p. 1432, 18 mai).

2. L. Hugounenq et A. Morel, C. R. Soc. Biol., t. LXXIV, mai 1913, p. 1055.

3. Le xanthydrol peut encore engendrer un certain nombre d'autres combinaisons xanthylées :

Xanthylphénylurée, xanthylcarbamate de méthyle, xanthylcarbamate d'isobutyle, xanthylcarbamate d'isoamyle, dixanthylbiuret, dixanthylmalonamide, dixanthylsuccinamide, xanthylsuccinide, acide xanthylsuccinamique, diméthylaniline xanthylée.

Deux de ces combinaisons Xanthylées présentent un intérêt plus immédiat en biologie :



A) *Dosage de l'urée dans l'urine ou dans un liquide non albumineux d'après Fosse (1).*

Une fiole conique à bec reçoit successivement 1 volume d'urine diluée au 1/5 ou au 1/10, puis 3 volumes 1/2 d'acide acétique cristallisable, enfin 1/2 volume d'une solution à 10 0/0 de xanthhydrol dans l'alcool méthylique absolu, introduit en 5 fractions égales à dix minutes d'intervalle chaque fois.

Très rapidement, le liquide se trouble et au bout de deux à trois minutes un précipité plus ou moins abondant commence à se déposer. On laisse au contact une heure environ après la dernière addition de xanthhydrol en ayant soin d'agiter de temps à autre.

On découpe dans du papier filtre parcheminé (2) deux disques dont les dimensions sont mesurées sur celles d'un entonnoir de Büchner. On rectifie leur pourtour de telle sorte que les deux disques présentent le même poids. On les dessèche à l'étuve à 100 degrés et on les tare ; on les imbibe d'acide acétique à 50 0/0, puis on les dispose l'un sur l'autre dans l'entonnoir de Büchner, dont on coiffe une fiole

(Voir pour ce qui concerne l'action du xanthhydrol sur les amides et amines. W. Adriani, *Action du xanthhydrol sur quelques amides et amides. Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, t. XXXV, 3^e série, t. V, n° 2 et W. Adriani, *Thèse pour le doctorat en chimie*. Leyde, juillet 1914).

1. R. Fosse, *Analyse quantitative gravimétrique de l'urée dans l'urine* (C. R., t. CLVIII, p. 1588).

2. Papiers du genre Schleicher et Schüll, tels ceux préparés par M. Durieux, Paris.

à faire le vide communiquant avec une trompe à eau, et sur eux l'on fait tomber goutte à goutte le liquide contenant la dixanthylurée. Celle-ci forme un petit amas cohérent. On lave à l'alcool méthylique absolu à plusieurs reprises, on dessèche à l'étuve à 100 degrés jusqu'à poids constant, puis on pèse le filtre portant le précipité, en disposant le second filtre sur l'autre plateau de la balance. Les deux filtres ayant été exposés aux mêmes actions chimiques on élimine ainsi toute cause d'erreur provenant d'une modification du filtre sous l'influence des réactifs.

Le poids de dixanthylurée trouvé, divisé par 7, donne le poids d'urée contenue dans l'échantillon soumis à l'analyse.

Les quelques chiffres suivants montrent le degré d'exactitude de la méthode au xanthidrol :

	Poids de xanthylurée	Poids correspond. d'urée		Erreur o/o	Titre o/oo		Erreur o/o	Analyse de l'urée Théorie No/1 = 6,66
		Théorie	Trouvé		Théorie	Trouvé		Trouvé
I. Expérience de Fosse...		0,020	0,01984	— 0,8	20,	19,84	— 0,16	6,62
II. Expérience personnelle.	0,3740	0,05354	0,05342	— 0,22	5,354	5,342	— 0,012	
III. Expérience personnelle.	0,189	0,02732	0,02700	— 1,1	5,464	5,400	— 0,064	

Fosse a vérifié que dans les conditions qu'il indique, l'urée est le seul composant de l'urine qui forme une combinaison xanthylée peu soluble, de la façon suivante :

De l'urine humaine est traitée par la graine de Soja hispida(1) réduite en poudre et du chloroforme, à la température ordinaire ou à 45 degrés, jusqu'à ce que la recherche de l'urée conduise à un résultat négatif.

Le mélange :

Urine.....	10 cme.
Acide acétique.....	35 —
Solution méthylque de xanthydrol	—
à 10 o/o.....	5

reste limpide après douze heures d'abandon à la température du laboratoire (même résultat avec une urine de cheval).

L'urine ainsi privée d'urée, est additionnée d'une quantité connue de ce corps, puis soumise à l'action du xanthydrol ; l'urée ajoutée est retrouvée à une faible erreur près :

Poids urée		Erreur	Titre o/o		Erreur	Analyse de l'urée	
Théorie	Trouvé		Théorie	Trouvé		Théorie	Trouvé
0,020028	0,0199	— 0,6	20,028	19,90	— 0,128	N o/o = 6,66	6,59

Il est bien évident que la méthode au xanthydrol ne doit être appliquée qu'à des échantillons frais. Toute urine ayant subi un début de fermentation ammoniacale fournira des chiffres insuffisants : on peut en juger par l'exemple suivant :

Urine de chien nourri à la viande, soumise aussi-

1. La graine de Soja hispida, de même que les graines d'un grand nombre de légumineuses, contient une uréase (voir R. Fosse, *Présence simultanée de l'urée et de l'uréase dans le même végétal* C. R. Acad. Sc., t. CLVIII, p. 1375).

tôt après le mélange des urines partielles au dosage par le xanthydrol :

Urée 0/00 (par le xanthydrol).....	= 17,15 0/00
Ammoniaque 0/00 (méthode de Folin).....	= 24,48 0/00
Ammoniaque 0/00 (exprimée en urée).....	= 43,2 0/00
Azote dégageable par l'hypobromite (voir plus loin la technique) exprimée en urée.....	= 62 0/00

La différence entre les résultats fournis par la méthode à l'hypobromite et la méthode au xanthydrol est donc ici considérable. Elle s'explique très bien par la transformation d'une grande partie de l'urée en ammoniaque. La somme : urée (xanthydrol) + NH^3 (Folin) exprimée en urée est égale à 60,35 et par suite du même ordre de grandeur que le chiffre de l'azote dégageable par l'hypobromite, exprimé en urée, qui atteint 62 0/00.

B) Dosage de l'urée dans le sang.

Technique de Fosse, Robyn, et François (1).

Pour doser l'urée sanguine, nous nous sommes servi de la technique indiquée par Fosse, Robyn et François, qui présente l'avantage d'être très simple (2) :

1. R. Fosse, A. Robyn et F. François, (*Analyse quantitative gravimétrique de l'urée*), C. R. Acad. Sc., t. CLIX, p. 367.

2. L. Hugouneq et A. Morel (C. R. Soc. Biol., 17 mai 1913 et 14 mars 1914) ont décrit une modification de la méthode primitive de Fosse que nous résumons ci-après, mais que nous n'avons pas expérimentée : 10 centimètres cubes de sérum sont reçus dans un ballon jaugé, contenant environ 50 centimètres cubes d'alcool à 95 0/0 froid. On complète à 100 avec de l'alcool à 95 0/0, on agite, puis après une demi-heure de contact on filtre.

On prélève une partie aliquote du filtrat, on ajoute une goutte

On défèque en mélangeant parties égales de sérum sanguin et de réactif de Tanret. Voici la formule de ce réactif qui a l'avantage de précipiter sensiblement la totalité des albumines :

Chlorure mercurique.....	1,71 gr.
Iodure de potassium.....	7,2 —
Acide acétique cristallisable.....	66,6 —
Eau q. s. p.....	100 cm ³ .

On centrifuge ou bien l'on filtre, et le liquide clair

d'acide acétique pur, puis on évapore dans une capsule au bain-marie jusqu'à 10 centimètres cubes environ. On verse alors le résidu dans une éprouvette de 100 centimètres cubes, on lave la capsule avec 25 centimètres cubes d'alcool à 50 o/o, et l'on joint le liquide de lavage au résidu dans l'éprouvette.

On ajoute alors une solution faite extemporanément de 1 gramme de xanthidrol dans 25 centimètres cubes d'acide acétique. On agite et on complète à 100 avec de l'alcool à 95 o/o. Si l'on ne désire pas une précision très rigoureuse, on peut filtrer après quatre heures. Si l'on veut une grande précision, on attend vingt-quatre heures, on filtre sur des rondelles de papier filtre résistant lavées avec de l'acide acétique, puis avec de l'alcool à 95 o/o. Au moment d'un dosage, on prélève deux de ces cercles, que l'on tare l'un par rapport à l'autre. On place chaque rondelle au fond d'un creuset de Gooch de même dimension, et chaque creuset muni d'un anneau de caoutchouc sur une fiole à vide.

On fait passer sans l'aide du vide sur le filtre destiné à recevoir le précipité le liquide surmontant la dixanthylurée puis celle-ci que l'on entraîne complètement avec 20 centimètres cubes d'alcool saturé de dixanthylurée que l'on essore par le vide. Puis on lave à trois reprises en s'aidant du vide chaque fois avec la valeur de la capacité du creuset d'alcool à 95 degrés saturé de dixanthylurée.

On fait ensuite passer le filtrat sur un deuxième filtre et on lave celui-ci à trois reprises avec de l'alcool saturé de dixanthylurée. On sèche les creusets une heure à 80-100 degrés. On fait tomber chaque filtre sur le plateau correspondant de la balance en entraînant avec soin la matière adhérente aux parois du creuset.

On détermine l'accroissement de poids du filtre qui a retenu la dixanthylurée.

On ajoute à cet accroissement de poids 1 mgr.5 pour tenir compte de la quantité de substance perdue par solubilité ; on divise alors le chiffre ainsi obtenu par 7 et l'on a la quantité d'urée contenue dans la partie aliquote du filtrat employé.

ainsi obtenu dont on prélève un volume donné est alors additionné d'acide acétique cristallisable et d'une solution de xanthidrol au 1/10 dans l'alcool méthylique, dans les proportions suivantes :

Liquide de centrifugation.....	1	volume
Acide acétique cristallisable.....	1	—
Xanthidrol au 1/10.....	1/10	—

Au bout d'un temps plus ou moins long (quelques minutes) le liquide se trouble. Après une heure de condensation, le précipité de dixanthylurée est recueilli et pesé, comme il est indiqué précédemment.

L'expérience du contrôle suivante que nous avons effectuée sur un sérum de chien, montre le degré d'approximation de cette méthode :

I	Sérum de chien.....	40 cm ³
	Réactif de Tanret.....	40 —
	20 cm ³ du filtrat sont soumis à la réaction de Fosse.	
	On pèse : 0,026 gr. de dixanthyl- urée, correspondant à.....	
		0,003711 gr. d'urée

II	Même sérum.....	40 cm ³
	Solution d'urée à 5,4640/100..	2 —
	Réactif de Tanret.....	38 —
	20 cm ³ du filtrat sont soumis à la réaction de Fosse.	
	On pèse : 0,045 gr. de dixanthyl- urée, correspondant à.....	
		0,0064285 gr. d'urée
	Urée ajoutée à l'échantillon.....	0,002732 —
	Urée retrouvée.....	0,002717 —
	Différence p. 100 = — 0,5.	

III	Même sérum.....	40 cm ³
	Solution d'urée à 5,464 0/00.	4 —
	Réactif de Tanret.....	36 —

6 cm³ du filtrat sont soumis à la réaction de Fosse.

On pèse : 0,0195 gr. de dixanthyl-

lurée, correspondant à..... 0,002785 gr. d'urée

C'est-à-dire pour 20 cm³ de filtrat à.. 0,0092856 —

Urée ajoutée à l'échantillon (20 cm³

de filtrat),..... 0,005464 —

Urée retrouvée..... 0,0055746 —

Différence p. 100 = + 1,9.

2^e Méthode de dosage de l'urée par l'hypobromite

Dans tous les cas où nous avons besoin d'un dosage rapide, ou, lorsque nous devons suivre la sécrétion uréique à intervalles très rapprochés, nous avons dosé l'urée par la vieille méthode à l'hypobromite, qui, bien que non spécifique, fournit, ainsi que nous le verrons, des résultats suffisamment approchés. Nous décrivons en détail la technique qui nous a permis d'obtenir ce résultat, et dont nous trouvons la justification dans la comparaison avec la méthode de Fosse dont nous venons de voir le degré remarquable d'approximation.

A. — Dosage de l'urée dans l'urine par l'hypobromite

L'urine est diluée de telle sorte que le volume d'azote dégagé par 2 centimètres cubes de la dilution

soit inférieur à 8 centimètres cubes, contenance maxima du genre d'uréomètre que nous employons. La concentration de l'urée dans la dilution devra donc être inférieure à 10 0/00. Chez l'homme, il suffit de diluer l'urine au 1/6. Chez le chien nourri à la viande, la dilution devra aller jusqu'au 1/20.

Nous nous sommes servi d'un uréomètre du genre Yvon, modifié, que nous avons fait construire avec A. Weill (1) (V. fig. n° 1).



Fig. 1

La partie de l'appareil située au-dessous du robinet se compose d'un tube gradué auquel fait suite une ampoule cylindrique, continuée elle-même par un segment de cylindre plus étroit long de 2 centimètres environ.

La partie graduée permet de mesurer jusqu'à 8 centimètres cubes de dégagement gazeux. Le diamètre en est plus étroit que celui de l'Yvon ; la longueur correspondant à 1 centimètre cube sur l'échelle graduée est de 3 centimètres cubes environ : la lecture est donc plus aisée, et il est possible de mesurer le volume à 1/50 centimètre cube près.

Le volume du renflement cylindrique sous-jacent au tube gradué a été calculé surtout en vue des dosages d'urée dans le sang. Il est sans utilité pour le dosage de l'urée dans l'urine, le volume de l'échantillon sur lequel on opère étant alors très faible.

1 Meehling, constructeur, Paris.

Sur le segment cylindrique qui fait suite au renflement, on adapte le sac ampullaire en caoutchouc qu'ont fait établir Ambard et Hallion (1). Ce simple appareil, à l'intérieur duquel on introduit une dizaine de perles de verre, ou 1 centimètre cube de mercure, permet d'éviter l'usage de la cuve à mercure (fig. 2).

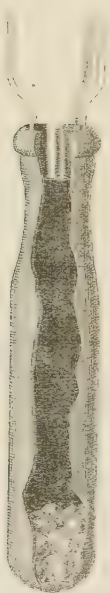


Fig. 2

La technique opératoire d'un dosage d'urée dans l'urine avec l'appareil ainsi constitué est la suivante :

On verse dans la partie supérieure de l'uréomètre 2 centimètres cubes de la dilution effectuée comme il a été indiqué plus haut. Par des pressions légères sur l'ampoule de caoutchouc, suivies de relâchement, on provoque le passage du liquide dans la partie inférieure de l'uréomètre. On lave en faisant passer chaque fois le liquide de lavage dans la partie inférieure de l'uréomètre, puis on ajoute peu à peu de l'eau distillée jusqu'à ce qu'en comprimant à fond l'ampoule le niveau du liquide vienne dépasser légèrement le robinet que l'on ferme alors. On verse dans le segment supérieur de l'appareil de l'hypobromite de soude (formule d'Yvon) que l'on fait passer dans le tube inférieur en ouvrant le robinet jusqu'à ce qu'il ne reste plus qu'une faible hauteur

1. Ambard et Hallion, *Sur une modification d'uréomètre pour le dosage de l'urée du sang* (C. R. Soc. Biol., t. LXXIII, p. 435).

d'hypobromite dans le tube supérieur. L'ampoule, après l'addition d'hypobromite, doit être déprimée et non cylindrique.

Le dégagement d'azote commence aussitôt, on le facilite en brassant fortement le liquide, ce que l'on réalise en renversant puis en redressant un certain nombre de fois l'appareil.

Quand il ne se dégage plus de petites bulles de gaz le long du tube inférieur, l'opération est terminée ; l'uréomètre est porté sur la cuve à eau, on le décoiffe sous l'eau, puis on lit après avoir réalisé l'égalité de niveau dans l'appareil et dans la cuve. On note la température de l'eau, et la pression atmosphérique au moment du dosage. Il suffit alors de se reporter aux tables établies, notamment celle de Regnard pour obtenir la teneur en urée de l'urine.

Lorsque l'on brasse ainsi vivement de l'hypobromite avec du mercure ou des perles de verre, il se produit un léger dégagement d'oxygène, qui, d'après Grimbert et Laudat (1), en employant de 5 à 10 centimètres cubes d'hypobromite, serait d'environ $1/2$ dixième de centimètre cube. Il y a donc lieu de retrancher 0,05 centimètre cube du volume d'azote lu sur l'uréomètre. Enfin, on se met encore plus à l'abri des causes d'erreur en opérant comme le con-

1. L. Grimbert et M. Laudat, *Sur le dosage de l'urée par l'hypobromite*. (Journ. de Pharmacie et de Chimie, 16 juin 1913, 7^e série, t. VII p. 569).

seille Yvon par comparaison avec une solution ; d'urée d'un titre exactement établi (1).

B. — Dosage de l'urée dans le sang par l'hypobromite

Nous avons dosé l'urée par le procédé de Moog à l'acide trichloracétique.

Vingt centimètres cubes sont intimement mélangés avec égal volume d'une solution d'acide trichloracétique à 20 o/o.

Vingt centimètres cubes du filtrat sont alcalinisés en présence de phénolphtaléine, puis traités par l'hypobromite, dans l'uréomètre décrit plus haut, muni de l'ampoule de caoutchouc. Le volume de la partie inférieure de l'uréomètre a été calculé de telle façon qu'en opérant sur 20 centimètres cubes du filtrat, il y ait encore place pour 5 à 6 centimètres cubes d'eau de lavage, avant que l'ampoule étant comprimée à fond, le liquide vienne affleurer au-dessus du robinet.

1. La différence entre le chiffre fourni par la méthode de comparaison et le calcul au moyen de la table de Regnard est faible, comme le montrent les quelques chiffres qui suivent :

		Teneur pour 1000 par la Méthode de comparaison.	Teneur calculée au moyen de la table de Regnard.
		—	—
Urine	I.....	19,67 gr.	19,66 gr.
—	II.....	16,31	16,64
—	III.....	10,29	10,49
Sérum	I.....	0,346	0,353
—	II.....	0,378	0,386
—	III.....	0,393	0,400

Comparaison des résultats de la méthode
à l'hypobromite avec ceux fournis
par la méthode au xanthidrol

Nous avons, avec E. Ibarra-Loring, comparé les résultats fournis par les deux méthodes; le tableau suivant résume ces recherches :

	Procédé de Fosse Urée o/oo	Procédé à l'hypo- bromite Urée o/oo	Excès du chiffre donné par l'hypobromite	Différence relative
Urines.	1. 8,21	8,70	+ 0,49	+ 5 » o/o
	2. 9,00	8,95	— 0,05	— 0,5
	3. 10,35	10,87	+ 0,52	+ 5 »
	4. 12,85	13,60	+ 0,75	+ 5,7
	5. 13,07	13,18	+ 0,11	+ 0,8
	6. 22,30	22,28	— 0,02	»
	7. 23,22	24,59	+ 1,37	+ 5,9
	8. 24,72	26,20	+ 1,48	+ 5,9
	9. 26,14	27,20	+ 1,06	+ 4 »
Sérums.	1. 0,311	0,304	— 0,007	— 2,2
	2. 0,392	0,410	+ 0,018	+ 4,5
	3. 0,400	0,400	»	»
	4. 0,410	0,410	»	»
	5. 0,507	0,480	— 0,027	— 5,3
	6. 0,540	0,525	— 0,015	— 2,7
	7. 0,760	0,720	— 0,040	— 5,2
	8. 1,690	1,670	— 0,020	— 1,1

Donc, d'une manière générale, la méthode au xanthidrol donne des chiffres qui, par rapport à ceux fournis par la méthode à l'hypobromite sont plus faibles pour l'urine, plus forts pour le sérum, la différence relative dans le cas d'échantillons *frais* ne dépassant pas 5 à 6 o/o.

Le degré d'approximation de la méthode à l'hypobromite telle que nous l'avons appliquée, nous semble donc suffisant pour l'ordre de recherches que nous avons entreprises.

Expériences concernant le débit uréique

A. — *Expériences destinées à mettre en évidence le rapport de D avec Ur*

Pour étudier le rapport de D. avec Ur., le problème expérimental revient, ainsi que nous le disions plus haut, à réaliser une concentration constante de l'urée dans l'urine, avec des valeurs de D et de Ur. différentes pour chaque expérience.

Pour obtenir une concentration constante, nous avons procédé de la façon suivante : nous faisons un premier recueil simultané d'urine et de sang à un sujet, suivant la technique précédemment indiquée, et dès lors, dans les expériences suivantes sur le même sujet, nous nous efforçons de réaliser toujours la même concentration de l'urée dans l'urine que dans le premier recueil, mais avec des débits très variables.

Nous faisons ingérer (1) des quantités croissantes d'urée dans des volumes variables d'eau.

1. Nous avons fait ingérer des quantités souvent considérables d'urée (60 à 80 gr.) sans jamais constater, sur les sujets qui se sont prêtés à nos expériences, le moindre malaise.

L'urine était prélevée de quart d'heure en quart d'heure, ou même sur un moindre intervalle de temps et l'urée dosée aussitôt. Dès que l'on prévoyait d'après la vitesse de variation de la concentration de l'urée dans l'urine, qu'au prélèvement suivant la concentration cherchée serait obtenue, on prélevait le sang. Ces recherches sont, on le conçoit, délicates et souvent très longues ; à maintes reprises, la concentration uréique obtenue se trouva être très différente de celle que nous nous proposons d'obtenir, et nous avons dû réaliser un grand nombre d'expériences pour présenter les résultats qui suivent.

Si, comme l'a observé Ambard, à concentration constante de l'urée dans l'urine, le débit varie proportionnellement au carré de la teneur en urée du sérum, on doit avoir :

$$\frac{Ur^2}{Ur'^2} = \frac{D}{D'} \quad \text{ou} \quad \frac{Ur^2}{D} = \frac{Ur'^2}{D'} = \frac{Ur''^2}{D''} = \text{etc.} ..$$

ou encore : $\frac{Ur}{\sqrt{D}} = \frac{Ur'}{\sqrt{D'}} = \frac{Ur''}{\sqrt{D''}} = \dots = K$

K étant un nombre constant.

Nous avons vérifié l'exactitude de cette égalité.

Le tableau suivant résume nos recherches.

EXPÉRIENCES DESTINÉES A MONTRER LE RAPPORT DE D ET Ur, C ÉTANT FIXE

Noms des Sujets	Durée du prélèvement	Volume d'urine recueilli	Volume d'urine ramené à 24 heures	Concentration (C) de l'urée dans l'urine	Débit uréique (D) ramené à 24 heures	Teneur en urée du sérum (par litre) (Ur.)	(1)	
							Rapport. . . .	Ur. $\frac{\quad}{\sqrt{D}}$
I Chap. I	30'	cm ³ 35,	litre 1,68	grammes 44,5	grammes 19,32	grammes 0,318	$\frac{0,318}{\sqrt{19,32}} = \frac{0,318}{4,395}$	= 0,072
	17'5	20,5	1,686	42,0	20,23	0,324	$\frac{0,324}{\sqrt{20,23}} = \frac{0,324}{4,497}$	= 0,072
	20'	40,0	2,88	44,74	33,81	0,407	$\frac{0,407}{\sqrt{33,81}} = \frac{0,407}{5,814}$	= 0,070
	14'	40,5	4,16	42,4	51,58	0,500	$\frac{0,500}{\sqrt{51,58}} = \frac{0,500}{7,182}$	= 0,069
	8'	24,0	4,32	42,2	52,70	0,492	$\frac{0,492}{\sqrt{52,70}} = \frac{0,492}{7,259}$	= 0,068
	6'	40,0	9,60	42,46	116,73	0,755	$\frac{0,755}{\sqrt{116,73}} = \frac{0,755}{10,804}$	= 0,0698
II Sept. I	24'	14,7	0,882	30,5	26,90	0,672	$\frac{0,672}{\sqrt{26,90}} = \frac{0,672}{5,185}$	= 0,129
	45'	37,	1,184	30,0	35,52	0,758	$\frac{0,758}{\sqrt{35,52}} = \frac{0,758}{5,959}$	= 0,127
	24'	26,3	1,166	34,0	26,14	0,769	$\frac{0,769}{\sqrt{26,14}} = \frac{0,769}{5,112}$	= 0,152

4	55'	83,	2, 171	31, 0	67, 30	1, 104	$\sqrt{\frac{1, 104}{67, 30}} = \frac{1, 104}{8, 209} = 0, 134$
III Pola.							
1	26' 5	62, 5	3, 39	43, 1	44, 40	0, 43	$\sqrt{\frac{0, 43}{44, 40}} = \frac{0, 43}{6, 66} = 0, 064$
2	8'	33, 5	6, 03	42, 5	75, 37	0, 665	$\sqrt{\frac{0, 665}{75, 37}} = \frac{0, 665}{8, 681} = 0, 076$
IV Salig.							
1	36' 5	44, 5	1, 755	46, 32	28, 64	0, 383	$\sqrt{\frac{0, 383}{28, 64}} = \frac{0, 383}{5, 351} = 0, 071$
2	13'	54, 0	5, 981	46, 4	98, 08	0, 755	$\sqrt{\frac{0, 755}{98, 08}} = \frac{0, 755}{9, 903} = 0, 076$
V Reg.							
1	37'	79, 0	3, 07	5, 6	17, 19	0, 212	$\sqrt{\frac{0, 212}{17, 19}} = \frac{0, 212}{4, 146} = 0, 051$
2	15'	118, 2	11, 347	5, 0	56, 73	0, 406	$\sqrt{\frac{0, 406}{56, 73}} = \frac{0, 406}{7, 532} = 0, 053$
VI Volk.							
1	45'	142, 0	4, 54	8, 65	39, 27	0, 439	$\sqrt{\frac{0, 439}{39, 27}} = \frac{0, 439}{6, 26} = 0, 070$
2	13'	31, 3	3, 46	8, 65	29, 93	0, 385	$\sqrt{\frac{0, 385}{29, 92}} = \frac{0, 385}{5, 47} = 0, 070$

1. Tous les chiffres contenus dans ce tableau ont été soigneusement revus et vérifiés; nous avons ainsi corrigé plusieurs erreurs.

Noms des Sujets	Durée du prélè- vement	Volume d'urine recueilli	Volume d'urine ramené à 24 heures	Concentration (C) de l'urée dans l'urine	Débit uréique (D) ramené à 24 heures	Teneur en urée du sérum (par litre (Ur.)	Rapport. . . . $\frac{\text{Ur.}}{\sqrt{D}}$	(¹)
VII Gauld 1	26'	cm ³ 17,0	litre 0,94	grammes 23,55	grammes 22,13	grammes 0,292	$\frac{0,202}{\sqrt{22,13}} = \frac{0,202}{4,74} =$ 0,061	
2	13'	12,9	1,46	22,0	32,12	0,351	$\frac{0,351}{\sqrt{32,12}} = \frac{0,351}{5,667} =$ 0,061	
VIII Chien n° 1 (Poids : 17 k.) 1	50'	9,5	0,273	98,37	110,55 (²)	0,770	$\frac{0,770}{\sqrt{110,55}} = \frac{0,770}{10,51} =$ 0,073	
2	47'	11,5	0,352	98,00	142,00 (²)	0,832	$\frac{0,832}{\sqrt{142,0}} = \frac{0,832}{11,92} =$ 0,069	
IX Chien n° 3 (Poids : 24 k.) 1	39'	10,1	0,372	77,62	84,20 (²)	0,654	$\frac{0,654}{\sqrt{84,20}} = \frac{0,654}{9,17} =$ 0,071	
2	30'	10,0	0,480	79,42	111,18 (²)	0,815	$\frac{0,815}{\sqrt{111,18}} = \frac{0,815}{10,54} =$ 0,077	

1. Tous les chiffres contenus dans ce tableau ont été soigneusement revus et vérifiés; nous avons ainsi corrigé plusieurs erreurs qui se trouvent dans le tableau de la note du 22 janvier 1916 à la Société de Biologie (C. R. Soc. Biol., t. LXXIX, p. 50).

2. Les débits pour les deux chiens sont de plus ramenés à 70 kilos.

B. — *Expériences destinées à mettre en évidence
le rapport de D et de C.*

Dans ce cas, il faut, chez un sujet donné, réaliser des concentrations et des débits dans l'urine différents, la teneur en urée du sérum (Ur) restant fixe.

Il est assez difficile d'obtenir une concentration identique de l'urée dans le sérum au cours de plusieurs expériences ; parfois le hasard réalise cette condition : c'est le cas de l'expérience concernant le sujet Chap... (n° 4 du tableau ci-dessous).

Il est cependant possible d'obtenir des teneurs du sérum en urée presque identiques de la façon suivante : on prélève dans un premier recueil le sang et l'urine simultanément, puis aussitôt que le recueil de l'urine est terminé, on fait ingérer au sujet 500 à 600 centimètres cubes d'eau contenant un peu d'urée (moins de 1 gr.). Dans ces conditions une polyurie s'établit dont le maximum a lieu environ une heure après l'ingestion de l'eau ; en même temps la concentration de l'urée dans l'urine C baisse, le débit de l'urée dans l'urine D augmente, mais la teneur du sérum en urée varie peu si l'on a fait ingérer une quantité suffisante d'urée. On prélève donc à ce moment l'urine et le sang simultanément.

Ambard a observé que lorsque la teneur en urée du sérum Ur. est constante, le débit de l'urée dans l'urine D est inversement proportionnel à la racine

carrée de la concentration de l'urée dans l'urine C :

Soient C et D, C' et D', les concentrations et débits trouvés dans deux expériences effectuées à concentration constante de l'urée dans le sérum, on doit donc avoir :

$$\frac{D}{D'} = \frac{\sqrt{C'}}{\sqrt{C}}$$

$$\text{D'où l'on peut tirer : } D = D' \times \frac{\sqrt{C'}}{\sqrt{C}}$$

C'est cette égalité que nous avons cherché à vérifier dans les expériences qui suivent :

Il est donc possible, ainsi que le montrent les faits qui précèdent, connaissant C et D dans une expérience donnée, de calculer quel aurait été le débit uréique si la concentration de l'urée dans l'urine avait eu une valeur C', 25 grammes 0/00 par exemple. On peut écrire en effet :

$$D \text{ à } 25 \text{ 0/00} = D \times \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{25}} = \frac{D \times \sqrt{C}}{5}$$

Nous allons voir l'usage que l'on peut faire de ce fait.

C. — Expériences destinées à mettre en évidence les rapports de C, D, et Ur., quand ces trois facteurs varient simultanément. La constante Uréo sécrétoire.

Nous avons vu plus haut que lorsque l'on réalise, au cours de plusieurs expériences de courte durée, une concentration de l'urée dans l'urine identique, il existe entre la teneur de l'urée dans le sang Ur. et le débit de l'urée dans l'urine D un rapport constant :

$$\frac{Ur}{\sqrt{D}} = K$$

Supposons qu'au cours de plusieurs prélèvements, on ait obtenu des concentrations variables de l'urée dans l'urine : C', C'', etc... nous pouvons ramener ce cas au précédent d'une façon très simple : en calculant le débit obtenu au cours de chaque expé-

rience en fonction d'une concentration fixe, 25 0/00 par exemple : soient C et D la concentration et le débit de l'urée dans l'urine trouvés au cours d'une expérience : le débit recalculé pour une concentration étalon de 25 0/00, sera, ainsi que nous l'avons exposé précédemment :

$$D \text{ à } 25 \text{ 0/00} = D \times \frac{\sqrt{C}}{5}$$

Les choses se trouvant ainsi ramenées au cas d'expériences effectuées à concentration constante de l'urée dans l'urine, on doit donc pouvoir écrire :

$$\frac{\text{Ur}}{\sqrt{D \times \frac{\sqrt{C}}{5}}} = K, K \text{ étant un nombre constant.}$$

Les faits ont montré que le mode de calcul que nous venons d'exposer est légitime et par suite que lorsque Ur, C, et D varient simultanément, les deux lois numériques indiquées par Ambard et vérifiées par les expériences qui précèdent continuent à être valables.

Nous avons vérifié la fixité du rapport qui précède ou *constante Uréo-sécrétoire* d'Ambard (1) dans de nombreuses expériences effectuées avec Lobo-Onell, E. de Sa, Joachimmidès, et Ibarra-Loring. Nous rapportons à titre d'exemples les quelques faits suivants :

1. Ambard et Moréno. *Mesure de l'activité rénale par l'étude comparée de l'urée dans le sang et de l'urée dans l'urine* (Semaine Médicale, 19 avril 1911).

Noms des sujets	Durée du prélèvement	Volume recueilli	Volume ramené à 24 heures	C	D	D à 25 p. 1.000	Ur	K
I. Char. 1. 2.	58', 42	55,3 ^{cc} 36,7	113,73 1,258	14,91 27,86	20,47 35,06	15,8 34,95	0,328 0,496	0,082 0,083
II. Volk.o. 1. 2.	13', 8,5	31,3 14 »	3,46 2,37	8,65 15,08	30 35,74	17,64 27,73	0,385 0,503	0,091 0,095
III. Demaz. 1. 2.	16', 18,25	17 » 72 »	1,53 5,686	19,67 10,28	30,10 58,43	26,71 37,42	0,345 0,393	0,066 0,063
IV. Kno. 1. 2.	40', 7,5	87 » 48 »	3,13 9,21	11,37 6,12	35,58 56,36	23,88 27,87	0,358 0,405	0,073 0,076
V. Chapel. 1. 2.	13', 14'	70 » 40,5	7,74 4,47	5,6 12,4	48,34 55,42	22,87 39,02	0,37 0,50	0,077 0,079
VI. Chien(1). 1. 2.	60', 39'	12,6 13,5	0,303 0,498	105,6 115,8	31,99 57,66	186,19 361,90	0,742 1,08	0,054 0,056

1. Poids : 24,7 kilos. Les débits à 25 o/oo de ce chien sont également recalculés pour 70 kilos.

Afin de pouvoir comparer entre elles les constantes uréo-sécrétoires de sujets ayant des poids de reins très différents (chez deux sujets pesant par exemple 40 et 100 kilos) Ambard, admettant que le poids des reins est à peu près proportionnel au poids du corps, a proposé de corriger les débits trouvés d'après le poids du sujet, le poids de 70 kilos étant choisi comme poids étalon.

Soit P le poids du sujet en kilogrammes, la formule de la constante uréo-sécrétoire devient avec la correction de poids :

$$K = \frac{U_r}{\sqrt{D \times \frac{70}{P} \times \frac{\sqrt{C}}{5}}}$$

Cette correction de poids ne présente d'ailleurs d'intérêt véritable que pour les poids faibles.

La valeur de la constante uréo-sécrétoire d'un sujet normal est de 0,070 environ (Widal, Carrion et Guillaumin, A. Weill, Ambard, Lobo-Onell, Ibarra-Loring, Savidan, Chabanier).

Chez des enfants pesant de 15 à 20 kilos, Gautruche a trouvé à l'état normal une constante voisine de 0,070, la correction de poids étant effectuée (1).

1. Deux auteurs Américains, T. Addis et C. K. Watanabe (*The rate of urea excretion*. Journ. of biol. Chemist., t. 24, 1916, p. 203) se sont proposés de vérifier expérimentalement les lois de la sécrétion uréique. Ils ont dosé l'urée dans le sang et l'urine par la méthode dite de l'uréase (voir Van Slyke, Donald, D. and Cullen, Glen E. *the determination of urea by the urease method*. Journ. of biol. chemist.,

t. 24, p' 117) méthode que nous n'avons pas adoptée parce que plus complexe et plus délicate que la méthode au Xanthydrol.

Ils ont effectué de nombreuses expériences qui les amènent à considérer que les lois numériques indiquées par Ambard ne se vérifient pas toujours et que d'autres facteurs que la concentration de l'urée dans l'urine et la concentration de l'urée dans le sang peuvent intervenir pour régler le débit.

Leurs conclusions sont critiquables, parce qu'ils comparent des résultats obtenus chez des sujets différents comme si, *a priori* les reins de ces sujets étaient équivalents. Bien plus, les faits mêmes qu'ils rapportent infirment leurs conclusions si l'on tient compte de cette remarque.

En effet, si, au lieu de comparer entre eux plusieurs sujets comme ils l'ont fait, on considère un même sujet, de façon à éliminer le facteur personnel très important et évidemment inconnu *a priori*, on voit que, à quelques exceptions près, leurs résultats vérifient sensiblement les lois de la sécrétion uréique exposées précédemment.

Nous n'en rapporterons que quelques exemples qui sont intéressants par l'écart assez important des facteurs variables :

Voici d'abord un sujet chez qui, dans deux séries d'expériences, des concentrations urinaires identiques ont été réalisées avec des débits uréiques différents :

SUJETS	C o/oo en gr.	Ur o/oo en gr.	Volume d'urine en 1 heure	Débit uréique ramené à 24 heures	$\sqrt{\frac{\text{Ur}}{\text{D} \times \frac{70}{\text{P}}}}$
Add.....	27,8	0,682	78 cm ³	52,08 gr.	0,092
Add.....	27,5	0,607	69	45,36	0,088
Add.....	20,6	0,765	121	59,76	0,096
Add.....	20,6	0,300	18	8,88	0,098

Dans chacune de ces deux séries d'expériences le rapport $\frac{\text{Ur}}{\sqrt{\text{D}}}$ a donc été sensiblement identique dans une série donnée.

Voici maintenant quatre séries d'expériences dans lesquelles une concentration identique de l'urée dans le sang a été rencontrée avec des concentrations dans l'urine et des débits uréiques très différents :

le produit $D \times \frac{70}{P} \times \sqrt{C}$ a été, dans chacune de ces séries prise isolément, sensiblement constant.

SUJETS	C o/oo en gr.	Ur oo/o en gr.	Volume d'urine en 1 heure	Débit uréique ramené à 24 heures	$D \times \sqrt{C} \times \frac{70}{P}$
V.....	6,3	0,225	151 cm ³	23,04 gr.	54,8 gr.
V.....	11,6	0,225	64	17,76	57,6
Add.....	1,8	0,300	732	27,36	38,6
Add.....	20,6	0,300	18	8,88	42,4
Add.....	1,8	0,312	596	25,92	36,6
Add.....	19,5	0,315	20	9,36	43,1
Add.....	1,9	0,336	572	26,4	38,3
Add.....	4,4	0,337	181	19,44	42,0

Ces faits rapportés par T. Addis et C. K. Watanabé sont donc comparables à ceux que nous avons nous-même rapportés précédemment.

Des facteurs susceptibles d'agir sur la constante uréo-sécrétoire

1° LA VALEUR DE LA CONSTANCE URÉO-SÉCRÉTOIRE EST
INDÉPENDANTE DE LA SÉCRÉTION CONCOMITANTE DES
AUTRES SUBSTANCES PAR LE REIN.

1° *Elle est indépendante de la sécrétion de NaCl.*

— Les exemples qui suivent montrent l'indépendance de la constante uréo-sécrétoire vis-à-vis de la sécrétion de NaCl, indépendance qu'avaient observée Ambard et A. Weill. Avec des débits en NaCl très différents la constante uréo-sécrétoire est demeurée fixe :

EXPÉRIENCES DE CHABANIER ET LOBO-ONELL :

	Sujet L.		Sujet Gau. (P. 60.)	
	Exp. I	Exp. II	Exp. I	Exp. II
Volume des urines ramené à 24.....	2,728 li.	1,062 li.	1,745 li.	0,936 li.
Urée o/oo des urines (C).....	10,1 gr.	29,2 gr.	12,8 gr.	20,1 gr.
Débit uréique ramené à 24 h. (D)....	27,5 gr.	31,0 gr.	23,3 gr.	18,8 gr.
Débit uréique ramené à 25 o/oo et 70k.	18,8 gr.	36,0 gr.	19,4 gr.	19,6 gr.
Urée o/oo du sérum.....	0,294 gr.	0,42 gr.	0,397 gr.	0,386 gr.
Constante uréo-sécrétoire.....	0,067 gr.	0,070 gr.	0,090 gr.	0,087 gr.
NaCl de l'urine ramené à 24 h.....	31,60 gr.	8,28 gr.	28,0 gr.	11,60 gr.

2° *Elle est indépendante de la sécrétion du glucose.*

— Pour faire apparaître le glucose dans l'urine nous avons injecté de la phlorizine à des sujets chez lesquels nous avions repéré auparavant la constante uréo-sécrétoire. Nous déterminions celle-ci à nouveau dès que nous avons constaté la présence de glucose dans l'urine.

	VOLUME ramené à 24 heures	URÉE 0,00	URÉE ramenée à 24 heures	URÉE recalculée à 25 0/00 et 70 kilos	URÉE du sang	CONSTANTE urétique	GLUCOSE 0/00 dans l'urine
B... Avant Phloriz..... Après Phloriz.....	3,264 1,875	9,08 13,49	29,64 25,29	19,10 19,98	0,288 0,332	0,066 0,072	0 35,42
P... Avant Phloriz. Après Phloriz.....	1,604 3,158	11,60 8,45	17,5 26,68	16,50 20,83	0,203 0,324	0,073 0,071	0 36,00
T... Avant Phloriz..... Après Phloriz.....	10,459 3,473	2,70 5,90	28,20 20,50	11,80 12,60	0,271 0,251	0,078 0,072	0 20,20
L... Avant Phloriz..... Après Phloriz.....	1,735 2,160	9,05 7,70	15,70 16,63	11,50 11,31	0,399 0,393	0,117 0,117	0 19,00
D... Avant Phloriz..... Après Phloriz.....	2,340 2,926	7,20 6,90	16,85 20,18	10,54 12,63	0,399 0,399	0,123 0,112	0 6,34
C... Avant Phloriz..... Après Phloriz.....	3,796 1,388	4,70 8,82	17,80 12,20	7,70 7,20	0,384 0,370	0,138 0,138	0 7,50

L'apparition du glucose dans l'urine même en quantité notable n'altère donc pas la sécrétion uréique. En étudiant ultérieurement la sécrétion du glucose par le rein nous apporterons de nombreux exemples analogues de ce fait, important à plusieurs points de vue.

2° LA VALEUR DE LA CONSTANTE URÉO-SÉCRÉTOIRE
| DÉPEND DE L'ÉTAT FONCTIONNEL DU REIN

1) *Influence de la quantité du parenchyme rénal.*

— Théoriquement, chez un sujet sain, les deux reins ayant sensiblement le même poids, on peut admettre que chaque rein fournit la moitié du débit uréique total.

Soit donc un sujet normal dont la constante est : $\frac{Ur}{\sqrt{D}} = 0,070$.

La constante d'un rein est égale à :

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{\frac{D}{2}}} \text{ ou } K = 0,070 \times \sqrt{2} = 0,099.$$

Il est possible de vérifier expérimentalement l'exactitude de ce calcul théorique : l'expérience suivante d'A. Weill et l'observation que nous avons recueillie avec Ambard le montrent nettement.

A. EXPÉRIENCE D'A. WEILL

Chien de 11 kilos recevant 450 grammes de viande crue depuis le 20 octobre 1911.

A partir du 1^{er} novembre le chien excrète l'urée à sa concentration maxima comme le montrent les chiffres suivants :

Dates	Volume des urines	Urée par litre d'urine
2 novembre	215 cm. ⁸	106,1 grammes
3 —	208 —	106,7 —
4 —	220 —	105,5 —
5 —	200 —	106,2 —

Le 4 novembre on évalue la constante uréo-sécrétoire (Ur = 0,50 gr.; D à 25 0/00 et 70 k. = 222,4 gr.) $K = 0,0336$.

La constante d'un rein, en supposant les deux reins égaux,

$$\text{doit donc être égale à } k = \frac{0,50}{\sqrt{111,2}} = 0,0474$$

Le 6 novembre : anesthésie au chloralose. Le rein gauche est enlevé ; il pèse 47 grammes.

La concentration de l'urée dans l'urine tombe pendant les jours qui suivent la néphrectomie pour se relever bientôt :

7 novembre	280 cm. ³	47,3 gr.
8 —	410 —	69,6 —
9 —	290 —	83,9 —
10 —	250 —	97,1 —
11 —	220 —	106,0 —

La concentration de l'urée dans l'urine a donc atteint le chiffre qu'elle avait avant la néphrectomie et qui était la concentration maxima : si l'on constate des modifications de la constante uréo-sécrétoire, on peut donc être sûr qu'elles ne résultent pas d'une modification de la qualité du parenchyme rénal.

Le 12 novembre la constante uréo-sécrétoire est recherchée :

$$k = \frac{0,54}{\sqrt{126,6}} = 0,048, \text{ par conséquent très sensiblement le chiffre prévu théoriquement.}$$

La constante est ensuite repérée à plusieurs reprises :

26 novembre.....	K = 0,0398
9 décembre.....	K = 0,037
6 janvier.....	K = 0,0351

Donc deux mois après l'ablation du rein gauche, le chien avait récupéré à 10 0/0 près la capacité rénale initiale.

Or, le rein gauche enlevé pesant 47 grammes, d'après l'hypothèse que nous avons faite plus haut de l'égalité de poids des deux reins, on voit que la constante $K = 0,0336$ trouvée le 4 novembre correspondrait à un poids de rein de 94 grammes, (poids des deux reins). Le 6 janvier, le rein droit, avec une constante de 0,0351, doit, en admettant que les débits uréiques sont proportionnels aux poids de rein,

peser : $94 \times \left(\frac{0,0336}{0,0351} \right)^2 = 86,13$ grammes. L'animal est sacrifié et l'on trouve un rein droit hypertrophié pesant 85,2 grammes.

B. OBSERVATION D'AMBARD ET CHABANIER

Cette observation est moins pure, car il s'agissait d'un sujet ayant un rein altéré (tuberculose du rein gauche).

Le cathétérisme simultané des deux uretères permet de recueillir des échantillons d'urine dont il ressort que :

Le *rein gauche* en une demi-heure débite 0,17 gramme d'urée à 5,6 grammes par litre.

Le *rein droit* dans le même temps débite 0,25 gramme d'urée à 9,2 grammes par litre.

Afin de pouvoir comparer ces débits entre eux, recalculons-les à la concentration étalon de 25 p. 1 000.

Débit à 25 o/oo du rein gauche $0,17 \times \sqrt{\frac{5,6}{5}} = 0,08044$.

Débit à 25 p. 1.000 du rein droit $0,25 \times \sqrt{\frac{9,2}{5}} = 0,15165$.

Le débit total des deux reins ramené à 25 p. 1.000 est donc de : 0,23209.

Le 5 novembre 1912, la constante globale des deux reins est évaluée : $K = 0,069$.

On peut prévoir que si l'on enlève le rein gauche, le débit du rein droit resté seul devenant égal aux $\frac{653}{1.000}$ du débit qu'auraient fourni les deux reins, la constante de ce rein droit deviendra égale à :

$$K_d = \sqrt{\frac{0,069}{0,653}} = 0,085$$

Le 6 novembre 1912, néphrectomie gauche.

La constante est évaluée à plusieurs reprises.

9 novembre 1912..... $K = 0,089$

12 novembre 1912..... $K = 0,084$

18 novembre 1912..... $K = 0,088$

Donc sensiblement le chiffre prévu.

Ces deux observations montrent donc de manière très nette la relation qui existe entre la quantité de parenchyme rénal et la constante uréo-sécrétoire. La constante apparaît donc comme un véritable pèse-rein, toutes autres causes susceptibles d'agir sur elle étant éliminées.

2° *Influence de la qualité du parenchyme rénal.* — Chaque fois que, la quantité du parenchyme rénal

restant la même, sa qualité est modifiée, la constante uréo-sécrétoire s'altère parallèlement. Au cours des néphrites aiguës le cas est très net. Ambard a constaté que l'ingestion excessive de chlorure de sodium peut déterminer de véritables néphrites passagères, se traduisant par une chute marquée de la concentration maxima, comme le montre l'observation suivante :

Chien : *Socrate*.

Régime	Dates	Urée p. 1000	Vol. des urines	NaCl p. 1000
Viande 40 gr. par kil.	13 avril 1909	30,7	27 cm ³	
— —	14 —	35,2	58 —	
— —	15 —	39,7	87 —	
— —	16 —	40,2	81 —	1,08
— —	9 mai 1909	39,7	37 —	1,02
— —	10 —	40,3	68 —	

Idem (l'eau de boisson est salée aux taux suivants) :

Eau salée à 12/000	11	—	8,0	229 —	10,2
— —	12	—	?	? —	10,6
— à 8/000	13	—	?	? —	11,2
— —	14	—	?	? —	?

Pendant la période d'eau salée l'animal boit constamment, jusqu'à 10 litres par jour. Il vomit d'ailleurs la plus grande partie de l'eau ingérée. L'expérience est interrompue pour mettre fin au désagrément que ce régime cause à l'animal. En plus des 40 grammes de viande par kilo on lui donne de l'eau ordinaire à la place de l'eau salée.

Eau ordinaire.....	16	mai 1909	26,0	117	—	
—	17	—	25,0	62	—	
—	18	—	25,1	100	—	
—	19	—	25,0	72	—	
—	20	—	25,0	67	—	1,02
—	21	—	25,0	118	—	1,02
—	22	—	26,5	68	—	
—	23	—	26,4	70	—	
—	24	—	28,7	68	—	
—	2	juin 1909	32,0			
—	8	—	35,0			
—	10	—	37,0			
—	12	—	39,8			
—	24	—	40,5			
—	25	—	40,5			

L'ingestion excessive de chlorure de sodium peut donc bien déterminer des altérations passagères du rein.

Nous avons constaté chez l'homme, à plusieurs reprises, une action semblable du chlorure de sodium sur la sécrétion rénale, or, la constante uréo-sécrétoire s'est nettement altérée parallèlement. En voici quelques observations :

OBSERVATIONS D'AMBARD, CHABANIER, ET ONELL

NOMS des Sujets	DATES	DÉBIT uréique ramené à 24 h. 25° ¹⁰⁰ et 70 kilos	URÉE par litre de sérum	K	DÉBIT NaCl ramené à 24 h. et 70 kilos
I. On..	31 janvier 1912 (le soir dîner salé avec adjonction de 15 gr. NaCl). 1 ^{er} février : matin 1 ^{er} février : soir 4 — 1 ^{er} mars	35,50 gr. 31,10 26,70 29,30	0,920 0,598 0,403 0,380	0,157 0,089 0,077 0,070	23,30 gr. 13,30 5,15 »
II. Duc..	9 janvier 1913 16 —	17,06 24,19	0,497 0,461	0,120 0,096	21,87 8,35
III. And..	2 décembre 1912 12 janvier 1913	16,13 15,03	0,268 0,448	0,067 0,115	régime achloruré 61,60

Chez les chiens nourris à la viande en vue de l'obtention de la concentration maxima de l'urée (40 gr. de viande par kilo d'animal) nous avons observé fréquemment de semblables néphrites se marquant par une chute de la concentration maxima et s'accompagnant d'une altération de la constante uréo-sécrétoire.

Pour faire appel aux données d'ordre pathologique, disons encore qu'au cours des néphrites chroniques caractérisées histologiquement par les lésions dites de néphrite interstitielle, fonctionnellement par une chute de la concentration maxima, il existe une altération parallèle de la constante uréo-sécrétoire. Le

tableau suivant, où nous avons réuni les résultats que nous avons obtenus avec Lobo-Onell chez plusieurs néphrétiques, montre nettement ce fait.

	Concentration maxima	Teneur en urée du sérum	Constante uréo-sécrétoire
Ga.....	56 gr.	0,36 gr.	0,065
Do.....	54 —	0,30	0,063
Hou.....	56 —	0,37	0,070
Au.....	45 —	0,32	0,076
Cas.....	42 —	0,31	0,095
Mai.....	35 —	0,36	0,100
Vel.....	33 —	0,66	0,155
Par.....	29 —	0,64	0,166
Chap...	20 —	0,87	0,218
Clem...	17 —	0,82	0,218
Bod....	11 —	2,50	1,00

On voit donc que, plus la concentration maxima est altérée, et par suite, plus le rein est modifié qualitativement, plus la constante uréo-sécrétoire est elle-même altérée. La valeur de la constante uréo-sécrétoire est donc bien fonction de la qualité du parenchyme rénal.

Conditions pour qu'une constante uréo-sécrétoire soit valable

Pour qu'une constante uréo-sécrétoire soit valable, en d'autres termes, pour que le chiffre obtenu ait une signification, une condition est, de toute évidence, nécessaire: c'est que les trois éléments qui entrent en jeu, Ur, C et D, puissent jouer simultanément et librement. Dans certaines circonstances

cette condition cesse d'être remplie : par exemple lorsque, chez un sujet donné, par suite d'une diminution importante de la diurèse, la concentration urinaire de l'urée augmentant progressivement atteint la valeur limite qu'elle ne peut dépasser chez le sujet en question et qui est la concentration maxima. Dès que la concentration maxima est atteinte, si l'oligurie persiste, et à un degré suffisant, toute l'urée fabriquée par le sujet ne peut être éliminée librement. Dans ces circonstances les lois numériques que nous avons étudiées plus haut cessent d'être valables.

Nous allons préciser ces différents points.

Rappelons d'abord qu'on entend, sous le nom de *concentration maxima* d'une substance, la plus forte concentration à laquelle un rein donné peut amener cette substance dans l'urine. Pour l'urée, ainsi que l'ont montré L. Ambard et E. Papin (1), à qui l'on doit cette notion nouvelle, la concentration maxima chez l'homme normal atteint 55 0/00, chez le chien 120 0/00 environ. La concentration maxima s'abaisse quand le rein s'altère, et la chute du pouvoir de concentrer est d'autant plus grande que l'altération du rein est plus marquée.

Dans le dernier tableau (2), on peut voir ainsi des sujets atteints de néphrite dite interstitielle, ou suivant la nomenclature actuellement adoptée, de

1. L. Ambard et E. Papin, *Étude sur les concentrations urinaires* (Arch. internation. de physiologie, 1909, VIII, 4, p. 437).

2. Voir p. 83.

néphrite du type azotémique, présenter une chute de la concentration maxima d'autant plus marquée que la lésion rénale est plus intense. C'est ainsi que l'un d'entre eux, Chap... a une concentration maxima de 20 0/00, et un autre, Bod..., a la concentration maxima très basse de 11 0/00.

Prenons le cas du sujet Chap..., dont la concentration maxima est de 20 0/00. Admettons, pour faciliter l'exposition des faits, que ce sujet, soumis à un régime lacto-végétarien, fabrique chaque jour 20 grammes d'urée (chiffre voisin d'ailleurs de la réalité). On voit que pour éliminer les 20 grammes d'urée qu'il élabore, ce sujet devra avoir une diurèse supérieure à un litre, la plus forte concentration d'urée qu'il est capable de réaliser étant de 20 gr. 0/00. Si, par exemple, ce sujet a des volumes urinaires par vingt-quatre heures comme, 1 litre 500 ; 2 litres ; 1 litre 300, il éliminera toute l'urée qu'il fabrique. La concentration de l'urée dans l'urine sera inférieure à la concentration maxima et pourra varier librement suivant les incitations de la teneur en urée du sang d'une part, et la quantité des urines émises d'autre part. Les trois facteurs Ur, C, et D, pouvant varier librement suivant les lois numériques que nous avons étudiées précédemment, il y aura une constante uréo-sécrétoire.

Supposons au contraire les circonstances suivantes : par suite d'une cause quelconque, incident fébrile, chloroformisation (ainsi que nous avons pu le constater avec Ambard), etc..., la diurèse dimi-

nue. Parallèlement la concentration de l'urée dans l'urine s'élève et cela jusqu'au moment où elle atteint la concentration maxima caractéristique du rein du sujet en question. Dès lors, elle va rester invariablement à ce taux. Si le volume urinaire est de un litre, le sujet peut encore éliminer toute l'urée qu'il a élaborée. Mais si la diurèse tombe au-dessous de un litre, une partie de l'urée va se trouver retenue : par exemple si le volume urinaire est de 0 l. 800, 16 grammes d'urée seront éliminés sur les 20 grammes quotidiennement fabriqués et 4 grammes d'urée retenus dans l'organisme vont se répandre dans le sang et les diverses humeurs. Si cette oligurie relative persiste, la teneur en urée du sang va augmenter progressivement. Nous avons ainsi observé après chloroformisation ou chez des oliguriques (œdémateux rénaux, asystoliques) des taux d'urée sanguine de 1 gramme, 2 grammes, puis 3 grammes, 4 grammes, et même 5 grammes par litre. La mort survenait généralement alors, mais ce n'était pas toujours le cas. Si, en effet, la diurèse venait à se rétablir à un volume supérieur à un litre, le débit urinaire d'urée augmentait, la teneur du sang en urée baissait, et tout revenait à l'état primitif.

Or, dans la période d'oligurie relative, c'est-à-dire, alors que la diurèse était inférieure à un litre dans le cas du sujet que nous avons choisi, les trois facteurs Ur, C, et D, ne jouent plus librement, les lois numériques que nous leur connaissons ne règlent plus leurs variations, et par suite il n'y a pas de

constante uréo-sécrétoire. Le chiffre que l'on obtiendrait en calculant cette dernière dans de telles conditions *n'aurait aucune signification*.

Il y a donc toujours lieu, comme on le voit, de discuter la valabilité d'une constante de sécrétion que l'on vient d'établir, et cette discussion ne s'impose pas seulement quand il s'agit de repérer la constante de sécrétion d'un sujet présentant des reins extrêmement altérés ou encore d'un oligurique (un asystolique par exemple) : elle est nécessaire quand on veut, par l'expérimentation chez l'animal, déterminer au moyen de la constante uréo-sécrétoire la valeur fonctionnelle des reins.

Il est aisé de voir que l'on est dans de bonnes conditions quand la diurèse est abondante, ou encore, quand la concentration de l'urée dans l'urine obtenue est inférieure à la concentration maxima. On peut être sûr, par exemple, que la concentration observée est inférieure à la concentration maxima, si auparavant on a relevé une concentration supérieure. On devra discuter surtout ses résultats dans le cas d'oligurie marquée. Supposons que chez un sujet donné on trouve 1 gramme d'urée par litre de sang, avec une concentration urinaire de 15 grammes et un volume urinaire ramené à vingt-quatre heures de 0 l. 5. Le débit ramené à vingt-quatre heures est de 7 gr. 5 ; les chiffres du débit et de la concentration urinaires sont bien faibles pour une teneur semblable d'urée dans le sang ; la concentration répond très probablement à la concentration maxima : il est

aisé de s'en assurer en faisant un nouveau dosage de l'urée de l'urine à un autre moment de la journée. Si le chiffre ainsi trouvé est encore de 15 grammes, on doit conclure qu'on était en présence d'une rétention par oligurie, et que la constante uréo-sécrétoire n'existait plus.

Il est donc, comme on le voit, assez facile de se rendre compte si une constante uréo-sécrétoire est valable ou non. Dans les cas limites cependant le problème peut être très délicat.

Signification de la constante uréo-sécrétoire.

La constante uréo-sécrétoire, d'après les faits que nous avons exposés dans ce premier paragraphe relatif à la sécrétion de l'urée, *dépend donc directement de la quantité et de la qualité du parenchyme rénal*. Elle permet d'apprécier l'une et l'autre avec une précision encore inconnue en physiologie.

Considérons par exemple la *quantité de parenchyme rénal*. Prenons un sujet, un chien, à qui, après avoir repéré sa constante uréo-sécrétoire, nous enlevons un rein. De tous les moyens qui ont été proposés pour apprécier la valeur fonctionnelle des reins, *il n'en est pas un seul* qui permette à quelqu'un non averti d'affirmer que le sujet en question n'a plus qu'un rein au lieu de deux. Le repérage de la constante uréo-sécrétoire permet de répondre à cette question à coup sûr. Il y a là, nous semble-t-il, un fait extrêmement significatif.

A égalité de quantité de parenchyme, le repérage de la constante uréo-sécrétoire permet de faire entre plusieurs sujets la comparaison exacte de la *valeur fonctionnelle* de leurs reins respectifs. Cela encore, aucun des autres moyens d'exploration proposés (nous parlons seulement de ceux qui reposent sur une base physiologique) ne permet de le faire avec la même précision, excluant toute ambiguïté.

Supposons par exemple trois sujets ayant les constantes de sécrétion respectives suivantes :

0, 070 (normale)

0, 140

0, 210

qui sont par conséquent entre elles comme les chiffres 1, 2, 3. Cherchons quels vont être, — pour une même teneur du sang en urée, et par rapport au débit du sujet qui a la constante de 0, 070 (normale) — les débits des sujets ayant les constantes $K = 0, 140$ et $K = 0, 210$. Il est aisé de calculer que, en prenant comme égal à 1 le débit du sujet dont $K = 0, 070$, le débit du sujet dont $K = 0, 140$ serait de $1/4$, et celui du sujet dont $K = 0, 210$ serait de $1/9$.

Donc tout se passerait en définitive comme si le sujet dont $K = 0, 140$ (le double de la constante normale) avait seulement $1/4$ de son parenchyme rénal qui fonctionnerait, et celui dont $K = 0, 210$ (soit le triple de la constante normale) seulement $1/9$ de son parenchyme rénal fonctionnant. Les activités sécrétoires des trois sujets en question sont entre elles comme : 1, $1/4$, $1/9$.

La constante uréo-sécrétoire permet donc de repérer d'une manière précise la valeur de sécrétion d'un rein. Elle représente un de ces éléments parfaitement définis et sans ambiguïté comme il en existe tant dans les sciences physiques. Elle est la propriété d'un rein, dans tel état physiologique donné, de même que la résistance électrique est la caractéristique de l'état physique d'un corps.

La constante uréo-sécrétoire est donc une acquisition d'un grand intérêt pour le physiologiste.

Du mécanisme déterminateur de la teneur du sang en urée

C'est une constatation sur laquelle les cliniciens, avec Widai, ont récemment insisté, que chez des sujets normaux au régime ordinaire (lequel est assez semblable d'un individu à l'autre), la teneur du sérum en urée oscille dans des limites assez étroites, que l'on a appelées : limites de l'azotémie normale. Ces mêmes cliniciens ont encore constaté que chez les sujets dont les reins sont lésés la teneur du sérum en urée est plus grande que chez les sujets normaux. La notion de constante permet de saisir de manière plus précise les causes déterminantes de ce taux d'urée différent chez les sujets sains et chez les sujets à reins pathologiques. Supposons un certain nombre de sujets soumis à un régime tel que leur production d'urée soit identique, 25 grammes par exemple. Soit

trois sujets ayant les constantes uréo-sécrétoires suivantes : 0,070, 0,140 et 0,210.

L'urée est déversée par les tissus dans le sang puis du sang lui-même dans l'urine par le travail du rein. Un équilibre va s'établir qui, pour le sujet normal, correspond à une teneur du sérum en urée de 0,350 gr. par litre de sang. Il est aisé de voir que pour éliminer la même quantité d'urée cet équilibre se placera beaucoup plus haut chez les deux autres sujets :

Chez celui dont $K = 0$ gr. 140, l'équilibre se fera pour $Ur = 0$ g. 700 ; chez celui dont $K = 0$ gr. 210 il se fera pour $Ur = 1,05$.

On voit donc que, toutes choses égales d'ailleurs, un sujet aura une teneur du sang en urée d'autant plus grande que son rein sera plus atteint. Le taux de l'urée du sang dépend donc, d'une part, de la valeur sécrétoire proprement dite du rein.

C'est ainsi qu'à l'état pathologique on peut observer une première forme d'azotémie due à l'insuffisance sécrétoire vraie du rein.

On peut encore en discerner une seconde forme, dont nous avons précisé le mécanisme plus haut : c'est l'azotémie due à la limitation du débit uréique par suite d'oligurie relative. Cette deuxième forme d'azotémie succède habituellement à la première, alternant souvent avec elle, la terminant d'ordinaire.

Nous avons jugé bon de mentionner dans ce mémoire, tout réservé qu'il soit à l'étude physiologique de la sécrétion rénale, ces considérations d'ordre

pathologique, dont on trouvera ailleurs (1) un exposé plus détaillé, parce que l'expérimentateur peut avoir évidemment l'occasion de provoquer ces mêmes états que la clinique nous présente tout réalisés.

1. F. Leguen, L. Ambard et H. Chabanier, *Étude de la concentration maxima dans ses rapports avec l'azotémie* (Arch. Urol. de la Clinique de Necker, t. I, fasc. 2, 30 juin 1913).

II. — ÉTUDE DU DÉBIT DE L'IODE DANS L'URINE

Si nous faisons ingérer à un sujet de l'iodure de sodium ou de l'iodure de potassium, ces corps vont s'éliminer par le rein, mais la forme sous laquelle ils se présentent au rein est bien différente de celle sous laquelle s'offre l'urée. Les iodures de potassium et de sodium sont en effet des électrolytes, c'est-à-dire que dans les solutions diluées ils existent dissociés en leurs ions, sodium ou potassium d'une part, et iode d'autre part. Étant donné la faible concentration en iodures que l'on arrive à réaliser dans le sang, même après une forte ingestion d'iodure, concentration qui, ainsi qu'on peut le voir d'après nos expériences, est de l'ordre de grandeur du $1/5000$ environ de la molécule de ces corps, on peut admettre que leur dissociation est totale (98 o/o environ). Il nous a donc paru indiqué d'étudier le débit dans l'urine non d'un iodure, mais de l'iode, et, afin de simplifier les expériences, de rechercher s'il existe une constante iodo-sécrétoire, et l'ordre de grandeur de cette constante vis-à-vis de la constante uréo-sécrétoire.

Technique des expériences

La technique des expériences concernant la constante iodo-sécrétoire a été la suivante : on faisait ingérer à un sujet 5 grammes ou plus d'iodure de sodium ou de potassium par jour, pendant un ou deux jours, de façon à accoutumer le rein à la sécrétion de l'iode. Puis, environ quatre à cinq heures après la dernière ingestion d'iodure, on prélevait simultanément le sang et l'urine, comme pour l'établissement de la constante uréo-sécrétoire. Le sang obtenu par ponction veineuse était recueilli sur une pincée de fluorure de sodium, centrifugé immédiatement, et le plasma séparé des globules, afin d'éviter que l'iode du plasma ne diffusât dans les globules.

Sur les échantillons on dosait l'iode et l'urée. L'urée a été dosée le plus souvent par la méthode au xanthydrol, dans quelques cas par la méthode à l'hypobromite telle que nous l'avons exposée plus haut.

L'iode a été dosé de la façon suivante :

Dosage de l'iode

1° *Dosage de l'iode du plasma*

Défécation. — On mélange 40 centimètres cubes de plasma avec 40 centimètres cubes d'acide trichloracétique à 20 o/o. Par filtration ou mieux par centrifugation il est aisé d'obtenir 40 centimètres cubes

de liquide clair sur lequel on va effectuer le dosage.

Dosage proprement dit. — Le liquide clair est neutralisé, et versé dans un décanteur contenant environ 20 centimètres cubes de sulfure de carbone. On ajoute alors quelques centimètres cubes d'une solution fraîche de nitrite de potassium à 10 o/o, puis quelques gouttes d'acide chlorydrique pur. On agite à plusieurs reprises; l'iode mis en liberté se dissout dans le sulfure de carbone qui se colore en rose vif. Le sulfure de carbone est séparé après décantation, et remplacé par du sulfure neuf, jusqu'à ce qu'à une dernière addition, il reste incolore.

Le sulfure est alors rassemblé, versé sur un filtre mouillé et lavé à l'eau distillée jusqu'à réaction sensiblement neutre du liquide qui passe. On dispose alors le sulfure dans un flacon bouchant à l'émeri et contenant environ 30 centimètres cubes d'une solution de bicarbonate de soude à 5 o/oo. L'iode est dosé dans le sulfure au moyen d'une solution titrée d'hyposulfite de soude fraîchement préparée. On agite fortement après chaque addition d'hyposulfite. La fin de la réaction est marquée par la décoloration complète du sulfure.

Nous avons vérifié que l'iode ajouté à un sérum est retrouvé intégralement par cette méthode :

On pèse 2 grammes de KI, desséché et purifié pour 1 litre d'eau.

1 centimètre cube de cette solution contient donc 1,526 gramme d'iode. On prépare ensuite une solution d'hyposulfite à environ 1,9 gramme par litre.

On la titre exactement sur la solution d'iode de potassium au moyen de la méthode indiquée ci-dessus :

Dans un premier essai : pour 5 centimètres cubes de la solution d'iode on verse 6,9 centimètres de la solution d'hyposulfite; 1 centimètre cube de cette solution correspondrait donc à 1,105 milligramme d'iode.

Dans un second essai : pour 4 centimètres cubes de la solution d'iode, on verse 5,1 centimètres cubes de la solution à titrer; 1 centimètre cube de cette solution correspondrait donc à 1,19 milligramme d'iode.

Nous prendrons pour titre de la solution d'hyposulfite la moyenne entre ces deux chiffres: 1 centimètre cube de la solution d'hyposulfite correspondra donc à 1,147 milligramme d'iode.

On prépare alors le mélange suivant :

Sérum normal..... 10 cm³

Solution précédente de Kl..... 10 —

que l'on défèque au moyen de 20 centimètres cubes d'acide trichloracétique. L'iode est dosé sur le liquide de centrifugation par la méthode indiquée :

	Quantité employée du filtrat	Volume versé de la solution titrée d'hy- posulfite	Iode corres- pondant	Iode prévu	Différence 0/0
1° Dosage	10 cm ³	3,1 cm ³	3,56 mgr.	3,81 mgr.	- 6,5
2° —	15 —	5,2 —	5,96 —	5,72 —	+ 4,0

La méthode permet donc de retrouver avec une

exactitude, suffisante l'iode ajouté à un sérum et par suite est applicable au dosage de l'iode dans le plasma sanguin.

2° Dosage de l'iode de l'urine

1 ou 2 centimètres cube d'urine sont traités directement par le nitrite de potassium et l'acide chlorhydrique pur en présence de sulfure. Par suite des fortes teneurs de l'urine en iode après ingestion d'iodure, le dosage présente une remarquable précision.

*
*

Résultats des expériences concernant la constante iodo-sécrétoire

Afin de faciliter l'exposition des faits, nous allons d'abord préciser la forme de la constante iodo-sécrétoire. Si l'iode est une substance sans seuil d'excrétion, la forme de sa constante doit être la suivante :

Teneur en iode du plasma

✓ Débit recalculé pour une concentration étalon.

Nos premières expériences nous montrèrent que les résultats expérimentaux présentent un intérêt remarquable lorsque le débit d'iode dans l'urine est recalculé pour une concentration étalon de 52,5 0/00 d'iode dans l'urine, concentration isotonique de

25 0/00 choisie comme étalon pour l'urée : Les constantes iodo et uréo-sécrétoires sont, en effet, alors identiques.

Dans le tableau suivant, où sont résumées nos expériences, les débits ont donc été recalculés pour une concentration de 52,5 0/00.

Noms des Sujets.	Durée du prélèvement de l'urine.	Volume d'urine recueilli.	Volume d'urine ramené à 24 heures.	Concentration de l'urée dans l'urine	Débit uréique ramené à 24 h.	Débit uréique ramené à 25 o/oo	Teneur du plasma en urée.	Constante uréo-sécrétoire	Concentration de l'iode dans l'urine	Débit d'iode ramené à 24 heures	Débit d'iode ramené à 52, 5 o/oo	Teneur du plasma en iode.	(Constante iодо-sécrétoire	Nature du sel ingéré
1 Labe	30'	cm ³ 24	litre 1, 152	gr. 24, 46	gr. 28, 18	gr. 25, 49	o, 360	0, 071	gr. 3, 8	gr. 4, 37	gr. 1, 176	gr. 0, 08	0, 073	Na l
2 Chat	31'	43	1, 99	14, 0	27, 86	20, 85	o, 340	0, 074	2, 29	4, 55	0, 95	0, 07	0, 072	K l
3 Pier	48'	48	1, 44	26, 64	38, 36	39, 59	o, 450	0, 071	4, 02	5, 79	1, 59	0, 093	0, 073	Na l
4 And	30'	16	0, 768	29, 75	22, 84	24, 91	o, 397	0, 079	3, 5	2, 68	0, 62	0, 06	0, 072	Na l
5 Ron.	40'	40	1, 44	13, 6	19, 58	14, 45	o, 348	0, 091	3, 3	4, 75	1, 191	0, 103	0, 095	K l
6 Delav	31'	43	1, 997	16, 1	32, 15	25, 77	o, 472	0, 092	2, 39	4, 77	1, 04	0, 105	0, 104	K l
7 Desh.	30'	12, 5	0, 600	20, 78	12, 46	11, 36	o, 349	0, 102	1, 387	0, 832	0, 135	0, 04	0, 108	Na l
8 Den.	27'	28, 5	1, 516	10, 76	16, 31	10, 69	o, 286	0, 087	5, 7	8, 64	2, 848	0, 150	0, 088	Na l
9 Paut.	29'	44	2, 18	15, 11	31, 85	24, 76	o, 55	0, 110	3, 45	7, 52	1, 93	0, 150	0, 107	Na l
10 Eron	38'	19	0, 72	23, 95	17, 24	16, 86	o, 436	0, 106	3, 00	2, 16	0, 516	0, 08	0, 111	Na l
11 Rus	30'	18	0, 864	15, 77	13, 62	10, 81	o, 44	0, 133	6, 90	5, 96	2, 161	0, 188	0, 147	Na l
12 Kun.	23'	25	1, 57	10, 07	15, 81	10, 05	o, 578	0, 180	2, 3	3, 61	0, 756	0, 140	0, 161	Na l
13 Ara.	28'	15, 5	0, 8	16, 80	13, 44	11, 0	o, 620	0, 186	1, 6	1, 28	0, 22	0, 08	0, 170	Na l
14 Mai.	32'	59, 5	1, 78	12, 4	22, 07	15, 54	o, 735	0, 186	1, 83	3, 257	0, 608	0, 140	0, 181	K l
15 Rom	35'	5	0, 20	11, 4	2, 28	1, 536	o, 238	0, 192	5, 0	1, 0	0, 309	0, 10	0, 180	Na l
16 Sult.	32'	75	3, 37	8, 2	27, 63	15, 82	o, 85	0, 214	0, 675	2, 27	0, 257	0, 103	0, 203	Na l
17 Kara	51'	108	3, 049	7, 5	22, 86	12, 51	1, 076	0, 304	0, 43	1, 31	0, 118	0, 105	0, 306	K l

Les expériences qui sont rapportées dans ce tableau permettent donc de conclure qu'il existe une constante de l'iode, que cette constante a bien la forme que nous lui avons attribuée, et qu'elle est identique à la constante uréo-sécrétoire lorsque les débits d'iode sont recalculés pour une concentration étalon isotonique de celle choisie pour l'urée.

On peut voir également que les résultats expérimentaux deviendraient difficilement interprétables si la constante était recherchée non plus sur l'ion iode, mais sur l'iodure de potassium ou de sodium. Il y a donc lieu d'admettre que les ions sont sécrétés comme les molécules, chacun pour son propre compte; nous verrons d'ailleurs ultérieurement que certains faits expérimentaux concordent avec cette manière de considérer la sécrétion des électrolytes.

III. — ÉTUDE DU DÉBIT DE L'ION SO^4 (des sulfates) DANS L'URINE

Les sulfates étant totalement dissociés au taux très faible où ils se trouvent dans le sang et l'urine, et en tenant compte des indications fournies par l'étude de la sécrétion de l'iode, nous rechercherons si le rapport :

$$\frac{\text{SO}^4 \text{ du s\acute{e}rum}}{\sqrt{D} \times \sqrt{\frac{C}{40}}}$$

est, comme la constante iodo-sécrétoire, identique à la constante uréo-sécrétoire (1).

Nous suivrons pour ces expériences la même technique que pour l'étude du débit de l'iode.

Technique des dosages

Pour doser le SO^4 des sulfates du sang et de l'urine, nous nous sommes servi des deux méthodes suivantes :

1. 40 p. 1000 est la concentration de SO^4 isomoléculaire de 25 p. 1000 choisie comme étalon pour l'urée.

1^o *Méthode volumétrique de Vansteenberghé
et Bauzil*

Le principe de cette méthode est le suivant : on précipite SO^4 au moyen d'une quantité connue de chlorure de baryum ; l'excès de BaCl^2 est précipité au moyen de CO^3Na^2 et dosé à l'état de CO^3Ba avec une solution titrée d'acide sulfurique.

Dosage de SO^4 des sulfates du sérum et du plasma.

— On défèque en mélangeant quantités égales de sérum ou de plasma et d'acide trichloracétique à 20 o/o.

On dispose une quantité donnée du filtrat dans un Erlenmeyer, on ajoute III gouttes de phénolphthaléine, puis du CO^3Na^2 de façon que la réaction soit nettement alcaline. On chauffe afin de chasser le gaz carbonique puis on réduit le volume à 10 centimètres cubes et on laisse reposer pendant au moins douze heures.

Filtrer alors, recueillir le liquide qui passe, et le liquide de lavage dont on emploiera une quantité aussi faible que possible.

Recueillir le filtrat dans un Erlenmeyer, ajouter de l'acide chlorhydrique à chaud jusqu'à réaction acide, puis 5 centimètres cubes du solution de BaCl^2 sensiblement à N/20 et titrée au préalable exactement (1).

1. Cette solution, si elle est exactement à N/20, est donc telle que centimètre cube correspond à 2 mgr. 4 de SO^4 , par suite en ajoutant

Concentrer encore le plus possible (5 cm³. environ) à feu nu, attendre plusieurs heures (douze h.) et *ne continuer le dosage que s'il existe un trouble net de SO⁴ Ba dans la liqueur.*

Revenir alors à la neutralité, toujours à chaud, puis ajouter une quantité d'une solution titrée de CO³Na² telle qu'il y en ait un peu plus que la quantité nécessaire pour précipiter tout le BaCl² que l'on a employé.

On laisse refroidir, puis on filtre sur papier durci avec le minimum d'eau, jusqu'à ce que le liquide qui passe n'agisse plus sur la phénolphthaleïne. On recueille alors le filtre et son contenu, et on l'introduit avec précaution dans un Erlenmeyer. On ajoute une vingtaine de centimètres cubes d'eau, V gouttes de phénolphthaleïne, puis on verse de l'acide sulfurique à N/20 jusqu'à décoloration de la phénolphthaleïne. On a soin de chauffer à l'ébullition pendant plusieurs minutes après chaque addition d'acide sulfurique.

Soit p le poids en milligrammes de SO⁴ correspondant à 1 centimètre cube de la solution de BaCl²; la quantité de BaCl² employée correspond donc à $5 \times p$ milligrammes de SO⁴.

On a versé n centimètres cubes d'acide sulfurique à N/20. Une quantité de BaCl² correspondant à

5 centimètres cubes de cette solution et en prenant 30 centimètres cubes de filtrat du sérum déféqué (équivalent par suite à 15 cmc. de sérum) on voit que l'on pourra doser le SO⁴ d'un sérum contenant 0 gr. 80 ou moins de SO⁴ par litre de sérum.

$n \times 2,4$ milligrammes de SO^4 était donc en excès. Le poids de SO^4 contenu dans l'échantillon est donc égal à $5 \times p - n \times 2,4$ milligrammes.

Nota. — Tous les filtrats doivent être effectués sur un entonnoir de 2 à 3 centimètres de diamètre à l'ouverture et de 2 centimètres de hauteur environ, sur lequel on applique un filtre durci genre Schleicher, que l'on découpe de façon qu'il ait les mêmes dimensions que l'entonnoir. En employant un filtre d'aussi faible dimension on diminue la quantité de liquide de lavage.

Dosage de SO^4 des sulfates de l'Urine.

L'urine n'est déféquée que si elle contient de l'albumine, sinon elle est traitée directement comme le filtrat sanguin.

On opère sur 10 centimètres cubes d'urine. En ajoutant 10 centimètres cubes de la solution à environ $\text{N}/20$ de BaCl^2 , on peut effectuer le dosage sur une urine contenant jusqu'à 2 gr. 4 de SO^4 par litre.

Titration de la liqueur de BaCl^2 . — On pèse environ 6 gr. 1 de BaCl^2 pour un litre d'eau.

A 10 centimètres cubes de cette liqueur on ajoute du CO^3Na^2 en excès. On filtre, on lave avec soin ; le filtre et le précipité de Co^3Ba sont introduits dans un Erlenmeyer et le Co^3Ba titré à chaud avec une solution d'acide sulfurique à $\text{N}/20$.

Soit n le nombre de centimètres cubes versés :

$n \times 0 \text{ mgr. } 24$ représentent la quantité de SO^4 à laquelle correspond 1 centimètre cube de la solution de BaCl^2 .

2° *Méthode pondérale*

C'est la méthode générale de dosage des sulfates.

Dosage de SO^4 du sérum.

Le sérum est déféqué, comme il est indiqué plus haut, par l'acide trichloracétique.

Une quantité exactement mesurée du filtrat est introduite dans un Erlenmeyer. On ajoute un $1/2$ centimètre cube d'acide chlorhydrique pur, puis environ 0 gr. 50 de BaCl^2 en cristaux. On chauffe. Il se produit plus ou moins rapidement un précipité de SO^4Ba . On concentre à 5 centimètres cubes environ. Le contenu de l'Erlenmeyer est versé dans un tube à centrifuger, préalablement taré avec soin. On centrifuge, on reprend le précipité par de l'eau distillée, on centrifuge à nouveau et on répète le lavage jusqu'à ce que le liquide qui surnage ne trouble plus une solution de nitrate d'argent. Il est évident qu'étant donné les faibles quantités de SO^4Ba sur lesquelles on opère, le lavage doit être effectué avec le plus grand soin.

Le tube à centrifuger et son contenu sont alors portés à l'étuve à 100° et maintenus jusqu'à poids constant.

Nous avons eu ainsi à peser des quantités de

SO^4Ba comprises entre 2 mgr. 8 et 4 mgr. 6. En admettant une erreur de pesée inférieure à 2/10 de mgr., on voit donc que la méthode pondérale fournit des indications suffisamment précises pour l'ordre de recherches que nous nous proposons d'effectuer.

Nous avons vérifié que l'on retrouve intégralement par cette méthode le SO^4 ajouté à un sérum. A 10 cm^3 d'un sérum on mélange 10 cm^3 d'une solution de SO^4K^2 à 4,8 0/00. Après une heure de contact on défèque avec 10 cm^3 d'acide trichlorocétique à 20 0/0. On effectue le dosage sur 15 cm^3 de filtrat. Le poids de SO^4Ba prévu est de 0,0325 gr., le poids trouvé 0,034 gr. L'excès correspond sans doute à la quantité de SO^4 existant dans le sérum.

Dosage de SO^4 de l'urine

10 centimètres cubes d'urine sont additionnés directement de 1 gramme de BaCl^2 et de 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique. On opère ensuite exactement comme pour le sang.

Résultats des expériences

1° *Velp...*

En une heure on recueille 196 centimètres cubes d'urine. Le sang est recueilli simultanément et abandonné à la coagulation.

Volume d'urine ramené à 24 heures = 4,700 lit.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	8,0	gr. p. 1000
Débit ramené à 24 heures.....	37,66	
Débit recalculé à 25 o/oo.....	21,30	
Teneur du sérum en urée.....	0,793	
<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,172	

SO⁴ (Dosage volumétrique) :

Concentration dans l'urine.....	0,67	gr. p. 1000
Débit ramené à 24 heures.....	3,15	
Débit recalculé à 40 o/oo.....	0,408	

<i>Teneur du sérum en SO⁴</i> { <i>prévue</i>	0,109
{ <i>trouvée</i>	0,120

2° *Len...*

En une heure on recueille 72 centimètres cubes d'urine.
Le sang recueilli au milieu de cet intervalle est abandonné à la coagulation.

Volume d'urine ramené à 24 heures = 1,728 lit.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	12,93	gr. p. 1000
Débit ramené à 24 heures.....	22,34	
Débit recalculé à 25 o/oo.....	16,04	
Teneur du sérum en urée.....	0,228	
<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,057	

SO⁴ (Dosage volumétrique) :

Concentration dans l'urine.....	0,851	gr. p. 1000
Débit ramené à 24 heures.....	1,47	
Débit recalculé à 40 o/oo.....	0,214	

<i>Teneur du sérum en SO⁴</i> { <i>prévue</i>	0,026
{ <i>trouvée</i>	0,027

3° *Lég...*

En 30 minutes, on recueille 23 centimètres cubes d'urine.
Le volume d'urine ramené à 24 heures est donc : lit. 1,104.
Le sang est recueilli au cours de la demi-heure.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	19,32	gr. p. 1000
Débit ramené à 24 heures.....	21,32	
Débit recalculé à 25 o/oo.....	18,71	
Teneur du sérum en urée.....	0,426	
<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,098	

SO⁴ (Dosage volumétrique) :

Concentration dans l'urine.....	1,978 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	2,183
Débit recalculé à 40 0/00.....	0,485

<i>Teneur du sérum en SO⁴</i>	<i>prévue</i>	0,066
	<i>trouvée</i>	0,065

4° Sarr...

En 30 minutes, on recueille 21 centimètres cubes d'urine.

Le sang est recueilli au cours de la demi-heure. Volume d'urine ramené à 24 heures = 1 litre.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	23,45 gr. p. 1000
Débit ramené à 24 heures.....	23,45
Débit recalculé à 25 0/00.....	22,70
Teneur du sérum en urée.....	0,402
<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,084

SO⁴ (Dosage pondéral) :

1° 10 centimètres cubes d'urine donnent un précipité de 49 mgr. de SO⁴ Ba.

2° 20 centimètres cubes de sérum donnent un précipité de 2,8 mgr. de SO⁴ Ba.

Concentration dans l'urine.....	2,018 gr. p. 1000
Débit ramené à 24 heures.....	2,018
Débit recalculé à 40 0/00.....	0,453

<i>Teneur du sérum en SO⁴</i>	<i>prévue</i>	0,055
	<i>trouvée</i>	0,058

5° Cler...

En 30 minutes, on recueille 21 centimètres cubes d'urine.

Sang prélevé simultanément.

Volume d'urine ramené à 24 heures = 1 litre.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	21,96 gr. p. 1000
Débit ramené à 24 heures.....	21,96
Débit recalculé à 25 0/00.....	20,55
Teneur du sérum en urée.....	0,32
<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,070

SO⁴ (Dosage pondéral) :

1° 10 centimètres cubes d'urine donnent un précipité de 63 milligrammes de SO⁴ Ba.

2° 30 centimètres cubes de sérum donnent un précipité de 4,6 mgr. de $\text{SO}^4 \text{ Ba}$.

Concentration dans l'urine.....	2,842 gr. p. 1000
Débit ramené à 24 heures.....	2,842
Débit recalculé à 40 0/00.....	0,757
<i>Teneur du sérum en SO^4</i> { prévue.....	0,060
trouvée.....	0,063

6° Lab...

En 30 minutes, on recueille 116 centimètres cubes d'urine.

Le sang est prélevé simultanément.

Le volume d'urine ramené à 24 heures est de = lit. 5,57.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	5,422 gr. p. 1000
Débit ramené à 24 heures.....	30,20
Débit recalculé à 25 0/00.....	14,06
Teneur du sérum en urée.....	0,364
Constante uréo-sécrétoire.....	0,097

SO^4 (Dosage pondéral):

1° 60 centimètres cubes d'urine donnent un précipité de 88 milligrammes de $\text{SO}^4 \text{ Ba}$.

2° 25 centimètres cubes de sérum donnent un précipité de 4 milligrammes de $\text{SO}^4 \text{ Ba}$.

Concentration dans l'urine.....	0,6043 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	3,366
Débit recalculé à 40 0/00.....	0,4138
<i>Teneur du sérum en SO^4</i> { prévue.....	0,062
trouvée.....	0,066

*
* *
*

Il y a donc identité entre la constante de l'urée et celle de l'ion SO^4 et les conclusions que nous avons tirées de cette identité pour l'ion I s'appliquent également à l'ion SO^4 (1).

1. A propos de ces dosages de SO^4 , il est nécessaire d'insister sur un point très important: la plupart des auteurs qui traitent de la question des sulfates dans le sang indiquent comme quantité de SO^4 dans le plasma des chiffres qui varient entre 0,15 et 0,25 0/00 chez

l'homme. Dans nos expériences on voit que les quantités trouvées de SO^4 sont plus faibles. La raison de cette différence est que nous n'avons dosé que les sulfates en solution dans le plasma et non l'ensemble des sulfates en solution et de l'acide sulfurique faisant partie de l'albumine du plasma. Pour les auteurs auxquels nous faisons allusion, qui dosent les sulfates dans le plasma après incinération de ce plasma, il paraît évident qu'ils ont dosé le SO^4 total du plasma. On conçoit qu'au point de vue de la sécrétion rénale il n'y a pas d'intérêt à prendre en considération le soufre combiné à l'albumine du plasma, pas plus que le soufre combiné aux globules rouges. Les seuls sulfates qui peuvent agir sur le rein sont les sulfates en solution aqueuse, ceux-là mêmes que nous avons uniquement étudiés. (Voir *Hammarsten. Lehrbuch der Physiol. Chemie* p. 159).

ÉTUDE DU DÉBIT DE L'ION NH^4 DANS L'URINE

Les sels ammoniacaux, étant donné leur très faible proportion dans le sang et l'urine, peuvent être considérés comme y étant totalement à l'état d'ions. Nous avons donc étudié simplement s'il y a ou non identité de la constante uréo-sécrétoire, et du rapport

NH^4 du sérum

$$\sqrt{D} \times \sqrt{\frac{C}{7,5}}$$

ou constante ammonio-sécrétoire, 7,5 étant la concentration isomoléculaire de 25 0/00 choisie comme étalon pour l'urée.

La technique des expériences a été la même que pour l'iode.

* * *

Techniques de dosage

1° DOSAGE DE L'URÉE

L'urée a été dosée dans le sang et dans l'urine par la méthode de Fosse au xanthidrol.

2° DOSAGE DE L'AMMONIAQUE

Pour doser l'ammoniaque nous avons employé deux méthodes : la méthode de Ronchèse, qui a l'inconvénient d'intéresser un certain nombre d'acides aminés, et la méthode de Folin qui est présentée comme un procédé spécifique et sûr.

A. — Méthode de Ronchèse

Cette méthode repose sur le fait suivant observé par Delépine, Cambier et Brochet (1) :

Lorsqu'on introduit de l'aldéhyde formique dans la solution d'un sel ammoniacal, la formaldéhyde s'empare de l'ammoniaque pour donner naissance à une base nouvelle, l'hexaméthylènetétramine, tandis que l'acide combiné à l'ammoniaque est mis en liberté :



R étant un radical acide.

L'hexaméthylènetétramine ainsi formée est alcaline vis-à-vis de la rézazurine, du méthylorange, de l'acide rosolique, et *neutre* vis-à-vis de la phénolphaléine. Les acides qui étaient en combinaison avec l'ammoniaque se conduisent comme s'ils étaient

1 Delépine, *Amines et amides dérivées des aldéhydes*. Thèse de doctorat ès sciences. Paris, 1898.

Cambier et Brochet, *Action de l'aldéhyde formique sur les amines et leurs sels* (Bull. Soc. chimique, t. XIII, p. 392, 1895).

libres, et pour revenir à la neutralité on devra ajouter à la solution une quantité de soude équivalente à la quantité d'ammoniaque déplacée.

Ronchèse (1) a vérifié qu'en employant un excès de formol, la réaction indiquée plus haut est quantitative et peut être utilisée pour le dosage de l'ammoniaque.

*1° Dosage de l'ammoniaque dans un liquide
non albumineux.*

Pour le dosage de l'ammoniaque dans l'urine Ronchèse indique la technique suivante :

Dans un verre à expériences, ou dans un Erlenmeyer, on mesure exactement 10 centimètres cubes d'urine auxquels on ajoute environ 100 centimètres cubes d'eau distillée privée de gaz carbonique par une ébullition récente.

On verse quelques gouttes de phénolphtaléine, puis on neutralise avec la soude décinormale jusqu'à obtention de la teinte rose pâle.

On ajoute alors 20 centimètres cubes de formol du commerce (à 40 o/o d'aldéhyde) préalablement additionné de son volume d'eau, et neutralisé avec la soude en présence de phénolphtaléine.

La teinte rosée du liquide disparaît et pour la ramener il faut verser n centimètres cubes de soude N/10. Lors de la neutralisation apparente de l'urine,

1. Ronchèse, *Nouveau procédé de dosage de l'ammoniaque* (Bull. Soc. chim., sér. 4, t. I, p. 900, 1907).

le premier virage étant un peu retardé par les sels ammoniacaux et d'une manière sensiblement proportionnelle à leur quantité, Ronchèse a montré qu'il convient pour cette raison d'augmenter n du $1/30$ de sa valeur.

La quantité d'ammoniaque contenue dans un litre de l'urine essayée est donc : $(n + \frac{n}{30}) \times 0,17$.

Cette méthode appliquée à des solutions pures de sels ammoniacaux donne de très bons résultats (1) : les chiffres cités par Ronchèse, les dosages de contrôle effectués par A. Lanzenberg (2) le montrent nettement.

Nous avons également effectué plusieurs essais ; nous rapportons le suivant à titre d'exemple :

On pèse 3,972 grammes de $\text{SO}^4 (\text{NH}^4)^2$ pour 1 litre d'eau. Un centimètre cube de cette solution correspond à 1.0227 milligrammes d'ammoniaque.

Nombre de cm^3 de la prise d'essai	Quantité d' NH^3 contenue dans la prise d'essai	Cm^3 de KOH N/10 versés	Ammoniaque trouvée	Résultats rapportés au litre
4	0,0040908 gr.	2,25	0,00396 gr.	0,99 gr.
10	0,010227	5,9	0,010384	1,038
20	0,020454	11,95	0,021032	1,051

La méthode de Ronchèse appliquée à l'urine a l'avantage d'être rapide et très simple. Elle présente l'inconvénient suivant : les sels d'amines primaires

1. Ronchèse, *Méthode de dosage de quelques composés azotés*. Thèse doct. pharm. Paris, 1908.

2. A. Lanzenberg, *l'Ammoniaque et l'urée*. Thèse de médecine. Paris, voir pp. 113 et 114.

et secondaires d'une part, et les acides aminés d'autre part, se comportent vis-à-vis de la formal-déhyde comme les sels ammoniacaux. La méthode au formol dose donc dans l'urine à la fois l'ammo-niaque, les amines primaires et secondaires (qui sont en quantité négligeable), et les acides aminés qui sont en quantité assez importante (représentant habi-tuellement moins de 4 o/o de l'azote ammoniacal, et pouvant dans certains cas atteindre 10 o/o (1) et plus d'après Lanzenberg).

Les résultats des dosages comparatifs que nous avons effectués par la méthode de Ronchèse et par la méthode de Folin, sur plusieurs urines, confirment les conclusions de cet auteur (2) :

	Dosage par le Folin	Dosage par la méthode de Ronchèse	Excès o/o fourni par la méthode de Ronchèse
	—	—	—
1) Homme sain....	0,409 gr. o/oo	0,413 gr. o/oo	0,96 o/o
2) Homme sain....	0,129 —	0,136 —	5,1 —
3) Même sujet....	0,293 —	0,329 —	10,9 —
4) Même sujet après ingestion de NH ⁴ Cl.....	1,15 —	1,10 —	4,3 —
5) Chien.....	0,935 —	1,05 —	1,4 —

2° Dosage de l'ammoniaque dans le sang ou le sérum sanguin.

Nous avons suivi la technique suivante indiquée par Ronchèse:

1. Voir A. Lanzenberg, *loc. cit.*, p. 116.

2. Matthew Steel, [An improvement of the Folin method for the determination of urinary ammonia nitrogen (Journal of biol.chemis-

Mettre dans une capsule tarée (1) :

20 grammes de sang ou de sérum ;

2 grammes de chlorure de sodium ;

100 centimètres cubes d'eau ;

4 gouttes d'acide acétique.

Porter à 90 degrés, laisser refroidir, peser et retrancher le poids de la capsule. On a ainsi un poids P de liquide représentant 20 grammes de sang.

Filtrer, recueillir, peser le liquide filtré ; soit p

son poids : $\frac{20 \times p}{P} = N$ grammes de sang ou de sérum sur lesquels va être effectué le dosage.

Additionner le liquide filtré de quelques gouttes de phénolphthaléine. Verser de la soude décinormale jusqu'à neutralisation presque complète du liquide. Achever la neutralisation avec de la soude à N/100.

Ajouter 4 centimètres cubes d'une solution de formol dans son volume d'eau, neutralisée par de la soude N/100. Verser de la soude N/100 jusqu'à coloration rose faible persistante.

Soit n le nombre de centimètres cubes versés : la quantité de NH^3 contenue dans N grammes de sang est égale à $(n + \frac{n}{30}) 0,00017$.

Nous avons appliqué cette technique ; elle nous a

try, t. VIII, p. 365-379)] a constaté également un excès des résultats fournis par la formol-titration de Ronchèse sur ceux fournis par la méthode de Folin (voir le tableau 1 de son mémoire). Il attribue aussi ce fait au dosage simultané des amino-acides par la méthode de Ronchèse voir son tableau 11).

1. Voir thèse de Ronchèse, p. 29.

paru simple et précise dans le cas de filtrats incolores.

Par contre, dans le cas de filtrats légèrement colorés en jaune, éventualité assez fréquente, il devient délicat d'apprécier le virage rose faible.

Nous avons vérifié que cette méthode permet de retrouver avec une approximation satisfaisante l'ammoniaque ajoutée à un sérum (1) :

1. Ronchèse cite dans sa thèse (p. 29) l'essai suivant : à un sérum contenant par litre 0,056 gramme de NH_3 , il ajoute des quantités de $\text{SO}^4(\text{NH}^4)^2$ correspondant à 0,042 et 0,068 gramme ; au dosage il retrouve en plus de la quantité primitive 0,043 et 0,067 gramme.

NATURE DES MÉLANGES			POIDS TOTAL après dilution	POIDS DU FILTRAT prélevé	NaOH à 3N/100 versée	NH ³ calculé	NH ³ trouvé dans l'échantillon
1 ^o essai.							
a) 20 cm ³ de sérum d'urémique.....			121,952 gr.	92,078 gr.	2 cm ³ 1		0,0011088 gr. (soit 0,0728 par litre de sérum).
b) 20 cm ³ même sérum + 4 cm ³ solution SO ⁴ (NH ⁴) ₂ à 1,0227 de NH ³ 0/00.....			117,831 gr.	103,082 gr.	8 cm ³ 10	0,00485	0,004276 gr.
c) 20 cm ³ même sérum + 8 cm ³ même solution.....			117,142 gr.	99,047 gr.	14 cm ³ 7	0,00814	0,00776 gr.
2 ^o essai.							
a) 20 cm ³ du même sérum d'urémique.....			127,40 gr.	103,25 gr.	2 cm ³ 2		0,0011616 gr. (soit 0,071 gr. par litre de sérum).
b) 20 cm ³ du même sérum + 2 cm ³ de la solution ammoniacale à 1,0227 0/00..			121,877 gr.	99,54 gr.	4 cm ³ 95	0,00225	0,00261 gr.
3 ^o essai.							
a) Sérum d'un urémique 20 cm ³ (1).. b) 20 cm ³ du même sérum + 1 cm ³ de NH ⁴ Cl à 1,221 de NH ³ 0/00.....			Volume total après dilution. 120 cm ³ . 120 —	Volume du filtrat prélevé. 40 cm ³ . 40 —	KOH à N/100 versée 5 cm ³ 5 12 cm ³ 5	0,0021	0,000968 gr. (soit 0,145 gr. par litre de sérum). 0,0022

1. Ce sujet avait 4 gr. d'urée par litre de sérum. Il est mort le lendemain du jour où a été prélevé le sang sur lequel a été effectué ce dosage.

On peut faire à cette méthode le même reproche que pour le dosage dans l'urine, c'est-à-dire de doser une partie des amino-acides : chez un chien nourri à la soupe nous avons effectué un dosage comparatif de l'ammoniaque dans le sérum sanguin, par la méthode de Ronchèse et par la méthode de Folin (avec la modification que nous lui avons apportée) et nous avons trouvé les résultats suivants :

Méthode de Folin modifiée.....	NH ³ 0/00	0,022 gr.
Méthode de Ronchèse.....	—	0,027 —

La différence (18 0/0) est vraisemblablement due au dosage simultané des amino-acides par la méthode au formol.

La méthode de Ronchèse nous paraît cependant suffisante pour indiquer l'ordre de grandeur et le sens des phénomènes que nous nous sommes proposé d'étudier.

B. — Méthode de O. Folin

La méthode dite deuxième méthode de Folin, inspirée des expériences de Boussingault (1) consiste à déplacer l'ammoniaque à froid par un carbonate alcalin et à l'entraîner par un courant d'air violent dans une solution acide titrée (2).

1. Boussingault, *Recherches sur la quantité d'ammoniaque contenue dans les urines* (Ann. de Chimie et physique, série 3, t. XXIX, p. 472, 1850).

2. Otto Folin, *Eine neue methode zur Bestimmung des ammoniaks im Harne und anderen thierischen Flüssigkeiten* (Zeitschr. für physiol. Chemie, t. XXXVII, 1902-1903, p. 161).

1° Dosage de l'ammoniaque dans l'urine.

Dans une grande éprouvette haute de 45 centimètres et d'un diamètre de 5 centimètres environ, on dispose 25 centimètres cubes d'urine, 8 à 10 grammes de chlorure de sodium, 5 à 10 centimètres cubes de pétrole ou de toluène, et 1 gramme environ de CO^3Na^2 sec (1).

On fait passer un violent courant d'air à travers l'urine jusqu'à ce que toute l'ammoniaque ait été entraînée, ce que l'on obtient d'après Folin en faisant passer 600 à 700 litres d'air par heure, pendant une heure à une heure et demie, à la température de 20-25 degrés centigrades.

L'air chargé de l'ammoniaque entraînée passe d'abord sur de l'ouate sèche destinée à arrêter les gouttelettes de solution alcaline qui pourraient être entraînées par le courant d'air, puis dans deux flacons laveurs contenant une solution acide N/10 diluée dans de l'eau (2). La teneur en ammoniaque de l'urine est obtenue par titration en retour au moyen d'une solution alcaline N/10, en présence d'un indicateur approprié (rouge d'alizarine).

1. L'addition de NaCl a pour but de diminuer la solubilité du carbonate d'ammonium produit par l'action du carbonate de sodium et d'en faciliter l'entraînement. Matthew Steel (*loc. cit.*) a vérifié l'utilité de l'emploi de NaCl.

2. Folin emploie un flacon d'absorption assez spécial. Nous verrons plus loin qu'avec deux flacons laveurs de Durand l'absorption par l'acide de l'ammoniaque entraînée est complète.

Au lieu de 25 centimètres cubes, on peut employer 50 ou 100 centimètres cubes d'urine, le courant d'air devra alors être maintenu plus longtemps (une heure et demie à deux heures et demie) à 20-25 degrés centigrades pour entraîner quantitativement l'ammoniaque. En disposant à la suite les uns des autres deux ou plusieurs appareils ainsi composés, il est possible d'effectuer plusieurs dosages en même temps avec le même courant d'air.

Telle est la description de Folin.

La figure 3 reproduit l'appareil dont nous nous sommes servi. Le courant d'air traverse d'abord un flacon laveur A contenant de l'acide sulfurique destiné

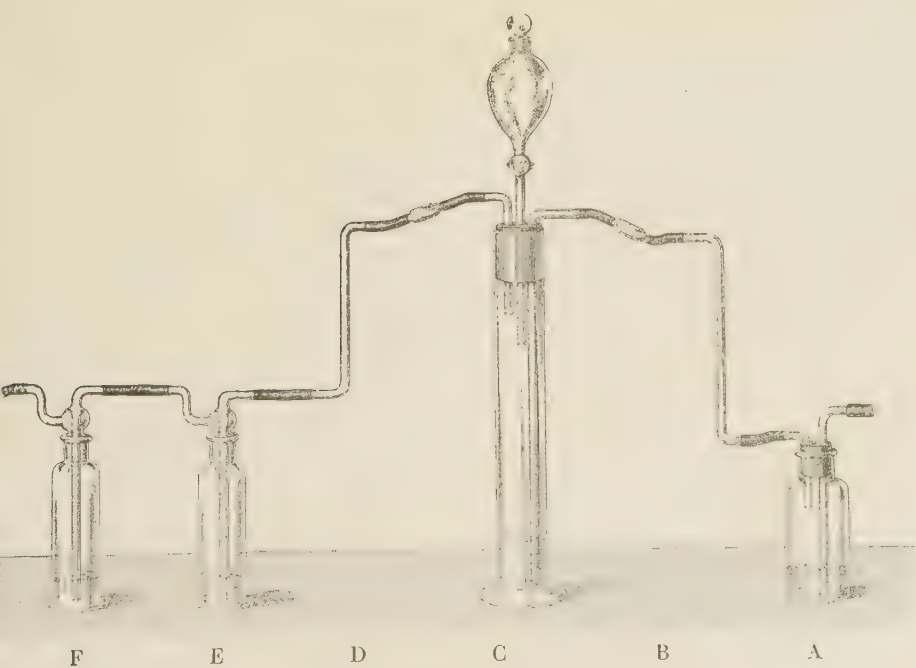


Figure 3

à retenir l'ammoniaque de l'air, puis une bourre d'ouate à sèche contenue dans un tube de verre B, et pénètre ensuite dans l'éprouvette C contenant l'urine.

Cette éprouvette est fermée par un bouchon de caoutchouc percé de trois trous : l'un pour le tube de verre par lequel pénètre le courant d'air, le second pour le tube par où sort le courant d'air, le troisième enfin pour le tube inférieur d'une ampoule à robinet par laquelle on peut introduire du toluène si le liquide vient à mousser d'une manière exagérée. Afin d'avoir un brassage plus régulier et plus énergique nous avons adopté pour le tube qui pénètre dans le liquide le dispositif suivant :

Ce tube de 7 à 8 millimètres de diamètre est fermé à sa partie inférieure, puis percé à $1/2$ centimètre environ de cette extrémité, de 4 trous d'environ 1 millimètre de diamètre.

Le courant d'air après avoir traversé l'urine, passe à travers une seconde bourre d'ouate placée dans un tube de verre D, et enfin laisse son ammoniaque dans les deux flacons laveurs de Durand E et F contenant la solution acide titrée (1).

1. Nous avons vérifié que l'ammoniaque entraînée est arrêtée intégralement par l'acide des deux flacons laveurs, de la façon suivante :

1° *Essai* : 60 centimètres cubes d'un sérum sont déféqués par de l'alcool méthylique rectifié à 99°5, ajouté jusqu'à un volume total de 600 centimètres cubes. (On laisse 24 heures au contact). Dans le filtrat que l'on obtient ensuite et que l'on réduit de moitié on dose NH_3 par la méthode de Folin (8 heures de barbotage) :

NH_3 correspond à 1,6 centimètre cube $\text{N}/10$.

On dose ensuite sur le même liquide l'azote total restant :

Une pompe rotative débitant 4 mètres cubes d'air à l'heure, fournissait le courant d'air ; grâce à une dérivation, 700 à 800 litres d'air seulement traversaient l'appareil.

Nous avons effectué les titrages en retour en présence de rouge d'alizarine, de lacmoïde, et surtout d'acide rozolique.

La méthode de Folin appliquée à une solution pure d'un sel ammoniacal donne d'excellents résultats : les essais rapportés par Folin (1), par Lanzenberg (2), par Howe et Hawke (3) le montrent nettement ; nous avons effectué plusieurs dosages de contrôle avec le même succès que pour le suivant :

L'azote total restant correspond à 15,8 centimètres cubes N/10.

Si l'ammoniaque dosée représente toute l'ammoniaque entraînée de l'échantillon, l'azote total non protéique dosé sur une portion égale du filtrat devra être égal à 17,4 centimètres cubes N/10 :

Or le dosage de l'azote total non protéique effectué sur la même portion de filtrat a montré que l'azote total correspond à 17,6 centimètres cubes N/10.

Le chiffre trouvé a donc été seulement supérieur de 1,1 0/0 au chiffre qui avait été prévu.

2° *Essai* : Les mêmes opérations sont répétées sur un autre sérum :

Dosage de l'azote total : 17,6 centimètres cubes N/10.

Dosage de NH_3 par la méthode de Folin (durée 7 heures) :

NH_3 correspond à 1,7 centimètre cube N/10.

L'azote total restant correspond à 15,2 centimètres cubes N/10.

La somme de ces deux dernières valeurs : 16,9 diffère de la teneur en azote total de 0,7 centimètres cubes (4 0/0).

La somme : (Azote ammoniacal + azote total restant) différant très peu du chiffre d'azote total trouvé directement, il faut donc admettre que dans le dosage de l'ammoniaque, cette dernière a bien été absorbée complètement au niveau des deux flacons laveurs.

1. Folin, *Loco. citato*.

2. A. Lanzenberg. Thèse, p. 108.

3. Howe et Hawke. *Comparative tests of Spiro's and Folin's methods for the determination of ammonia and urea*. The journal of biol. Chemistry, 5. 1908-1909. pp. 477-484.

On opère sur 10 centimètres cubes d'une solution de $\text{SO}^4 (\text{NH}^4)^2$ à 1,02309 de NH^3 par litre. On fait passer le courant d'air pendant deux heures (800 litres à l'heure). On retrouve 0,01003 grammes de NH^3 au lieu de 0,01023.

Lanzenberg et Matthew Steel (1) ont constaté que dans la méthode de Folin, seul l'azote de l'ammoniaque est entraîné. L'addition à une urine normale de diverses substances azotées de l'urine : leucine, tyrosine, glycocolle, urée, acide urique, taurine, acide hippurique, guanine, est sans action sur la quantité d'ammoniaque obtenue.

Depuis plusieurs mois nous effectuons quotidiennement avec A. Mayer plusieurs dosages d'ammoniaque urinaire par la méthode de Folin et nous avons pu constater que cette technique appliquée à l'urine est une méthode simple et qui donne de bons résultats.

1. Matthew Steel a apporté à la méthode de Folin la modification suivante : Ayant constaté (Matthew Steel and William J. Gies. *Some notes on the efficiency of the Folin method for the quantitative determination of urinary ammonia*. Journ. of biol. chemistry, t. 5, p. 71) que la méthode de Folin ne permet pas de doser intégralement l'ammoniaque du phosphate ammoniaco-magnésien, et d'autre part qu'en substituant NaOH (0,5 à 1 gr.) à CO^3Na^2 il est possible de déplacer tout le NH^3 de ce phosphate, Steel a proposé de modifier la technique de Folin en employant NaOH pour mettre en liberté l'ammoniaque.

La méthode ainsi modifiée donne sur une urine normale des résultats un peu différents de ceux fournis par la méthode de Folin. Sur les urines pathologiques riches en phosphates ammoniaco-magnésiens, ou sur une urine normale additionnée de ce phosphate, elle donne par contre des résultats assez différents. (Matthew Steel. *An improvement of the Folin method for the determination of urinary ammonia nitrogen*. Journ. of biol. Chemistry, p. 365-379, t. VIII).

2° Dosage de l'ammoniaque dans le sang

Folin indique la technique suivante : 50 centimètres cubes de sang sont disposés dans l'éprouvette qu'il a décrite pour le dosage dans l'urine, et que l'on entoure de glace. On ajoute 16 grammes de NaCl, 25 centimètres cubes d'alcool méthylique, et enfin 2 grammes de CO^3Na^2 sec ou 5 grammes de ce même corps cristallisé. On fait passer le courant d'air pendant cinq heures (après les deux premières heures il est nécessaire d'ajouter encore, à cause de la mousse, 25 centimètres cubes d'alcool méthylique à l'échantillon de sang) Pendant les quinze dernières minutes de l'opération, ou ce qui est mieux, quand celle-ci est terminée, on plonge le flacon laveur contenant l'acide N/10 dans un bain d'eau à 30-35 degrés C., afin de chasser avant le titrage le gaz carbonique entraîné par le courant d'air. Le sang doit être aussi frais que possible, sinon l'on obtient des résultats trop élevés. Il se peut que l'on obtienne la teneur exacte en ammoniaque d'un sang absolument frais, sans l'emploi de glace, à la température du laboratoire, et en un temps court, comme pour l'urine.

Folin ajoute : « mes expériences m'amènent à considérer que tous les essais effectués sur du sang tout-à-fait frais, après addition de CO^3Na^2 ou de CO^3NaH (mais non après addition de lait de chaux) ont donné les valeurs normales pour la teneur en ammoniaque du sang asphyxique. Cependant je ne puis garantir

que l'on obtienne toujours des chiffres exacts en procédant de cette façon.

Cela ne peut être établi avec certitude que par de nouvelles recherches pour l'exécution desquelles le temps me manque ».

Folin cite à l'appui de sa méthode les expériences suivantes :

N° 18

Sang aortique d'une chienne :

a) 50 centimètres cubes (traités par $\text{CO}^3 \text{Na}^2$) :

Pendant 4 h. 3/4 (courant d'air de 600 litres) :

NH^3 dégagé. 0,35 cm^3 N/20

Pendant encore 4 h. 3/4..... 0

La teneur en NH^3 par litre de ce sang est donc : 0 gr.0059.

b) 50 centimètres cubes sont traités par la méthode de Nencky et Zalesky (1).

Pendant 5 heures : NH^3 dégagé. 0 cm^3 45 N/20

Pendant 5 heures encore : 0 2

La teneur en NH^3 par litre serait donc avec cette méthode au moins de 0 gr. 011.

Sang de la veine porte :

50 centimètres cubes sont traités par $\text{CO}^3 \text{Na}^2$:

Pendant 4 h. 3/4 : NH^3 dégagé. 0 cm^3 6 N/20

Pendant encore 4 h. 3/4 : 0 1

La teneur par litre serait donc au moins de : 0 gr. 0119 de NH^3 .

1. Nencky et Zalesky: *Ueber die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und gewebe* (Zeitschr. physiol. Chem. t. XXXIII p. 193 1901).— A. Lanzenberg a récemment étudié cette méthode (Thèse p. 99.)

N° 19

Sang veineux de chien :

a) 50 centimètres cubes (traités par $\text{CO}^3 \text{Na}^2$)

1^o période de 6 heures, NH^3 dégagé..... 0 cm^3 35 N/20

2^o — — 0

b) 50 centimètres cubes (traités par $\text{CO}^3 \text{Na}^2$)

1^o période de 5 heures..... 0 cm^3 35 N/20

2^o — 0

La teneur par litre de sang serait donc : 0 gr. 0059 de NH^3 .

N° 20

Sang asphyxique :

a) 50 centimètres cubes (traités par 10 centimètres cubes de lait de chaux, 15 d'alcool méthylique et 10 de pétrole.)

1^o période de 3 heures, NH^3 dégagé..... 0 cm^3 4 N/20

2^o — — 0 2 N/20

La teneur par litre de sang serait donc au moins de 0 gr. 0102 de NH^3 .

b) 50 centimètres cubes (traités par $\text{CO}^3 \text{Na}^2$)

1^o période de 3 heures NH^3 dégagé..... 0 cm^3 4 N/20

2^o — — 0

(La teneur par litre de sang serait donc de : 0 gr. 0068 NH^3).

N° 21

Sang asphyxique :

50 centimètres cubes (traités par $\text{CO}^3 \text{Na}^2$, à la température du laboratoire ; durée de l'opération deux heures).

Période de 2 heures..... NH^3 dégagé. 0 cm^3 3 N/20

Période de 1 heure encore..... 0 05 N/20

Teneur par litre de sang 0 gr. 005955 de NH^3 .)

50 centimètres cubes du même sang sans addition de base a dégagé en 2 h. 1/2 0 cm^3 1 de NH^3 N/20.

D'après les essais qui précèdent le critérium de la valeur de la méthode qu'il décrit consiste pour Folin dans le non entraînement de NH^3 après un laps de temps de cinq heures, durée pendant laquelle il recommande de faire passer le courant d'air.

Ce point de vue ne nous paraît pas inattaquable : il se peut que l'entraînement d'ammoniaque cesse à un moment donné, non parce qu'il n'y a plus d'ammoniaque, mais parce que cette dernière cesse d'être mise en liberté, ou encore parce qu'elle se dégage dans des parties du mélange que le courant d'air ne draine pas. Les faits apportés par Folin, en admettant même le critérium d'exactitude qu'il propose, ne sont d'ailleurs pas très convaincants : dans l'expérience n° 18, le sang de la veine porte a été traversé par le courant d'air pendant environ cinq heures, et cependant pendant une nouvelle période de cinq heures il s'est encore dégagé 0 cm^3 1 de NH^3 à N/20, soit 16 0/0 en plus. Rien n'indique même que le dégagement ait été alors terminé. Dans l'expérience n° 20, un même sang traité par le CO^2Na^2 a dégagé 0 cm^3 4 N/20 de NH^3 et traité par le lait de chaux, au moins 0 cm^3 6 N/20 de NH^3 : soit une différence supérieure à un quart. Étant donné que Folin entourait de glace l'éprouvette dans laquelle se faisait la réaction cette différence ne nous paraît

pas devoir être attribuée à une réaction secondaire du lait de chaux sur les protéiques du sang. Enfin dans l'expérience n° 18, un même sang a donné par la méthode de Folin : 0 cm³ 35 de NH³ N/20, et par la méthode de Nencký et Zalesky au moins 0 cm³ 65 de NH³ à N/20, soit environ le double.

Devant ces faits nous avons pensé qu'il y avait intérêt à vérifier l'exactitude de la méthode, en établissant si elle permet ou non de retrouver intégralement l'ammoniaque ajoutée à un sérum ; or les dosages que nous avons effectués en procédant exactement comme l'indique Folin et en prolongeant à huit heures la durée de l'expérience dans certains cas, ne nous ont permis de retrouver qu'une partie de l'ammoniaque que nous ajoutions à un sang ou à un sérum.

Ce résultat nous semble expliqué par les constatations suivantes : quand on effectue le mélange indiqué par Folin, le sel marin ne fond qu'en partie ; la plus grande quantité tombe au fond du liquide, formant une zone dans laquelle le courant d'air ne passe pas. L'alcool méthylique reste à la partie supérieure coagulant partiellement les albumines de la couche de sang avec laquelle il est en contact ; les premiers soubresauts du liquide lors du passage du courant d'air déterminent dans le sérum ou le sang des zones irrégulières de coagulation, souvent autour des grains de CO³Na³. Le mélange conseillé par Folin forme donc une masse épaisse dans laquelle le courant d'air cependant violent que nous

employons (500-800 litres à l'heure) ne passe qu'avec peine, et qu'il ne brasse qu'en partie. Ce brassage défectueux du liquide nous semble la cause des échecs que nous avons constatés.

Pour obtenir un brassage de la totalité du mélange nous avons procédé de la façon suivante :

On mesurait dans l'éprouvette de réaction 150 centimètres cubes d'alcool méthylique absolu. On faisait ensuite tomber goutte à goutte, et en agitant régulièrement, 60 centimètres cubes de sérum ou de sang. Les albumines du sérum ou du sang donnaient ainsi un précipité très fin et le mélange avait une mobilité parfaite. On ajoutait alors 10 centimètres cubes d'une solution saturée de NaCl puis 5 centimètres cubes d'eau contenant 3 grammes de CO^3Na^2 . Le courant d'air déterminait dans ce mélange parfaitement homogène un mouvement général. L'alcool entraîné par le courant d'air s'évaporant assez vite, vers la huitième heure les deux tiers environ du mélange étaient évaporés. Il nous a paru inutile d'entourer de glace l'éprouvette, cette dernière restant très fraîche par suite de l'évaporation de l'alcool. L'expérience suivante montre qu'il est possible en procédant ainsi de retrouver l'ammoniaque ajoutée à un sang :

1° 60 centimètres cubes de sang de chien fluoré sont reçus dans 150 centimètres cubes d'alcool méthylique ;

Durée de barbotage : huit heures (800 litres à l'heure).

NH^3 dégagé = $1 \text{ cm}^3 \text{ N} / 10 \dots \dots = 0 \text{ gr. } 00221$.

(Ce qui correspond à 0 gr. 0368 de NH^3 par litre) :

2° 60 centimètres cubes du même sang sont additionnés de 1 centimètre cube d'une solution $\text{SO}^4(\text{NH}^4)^2$ à 1 gr. 023 de NH^3 par litre.

Même durée du barbotage.

NH^3 dégagé = 1 cm ³ 9 N/10.....	= 0 gr. 00323
Quantité de NH^3 ajoutée.....	0 gr. 001203
Quantité de NH^3 retrouvée.....	0 gr. 00102

3° 60 centimètres cubes du même sang sont additionnés de 2 centimètres cubes de la même solution de $\text{SO}^4(\text{NH}^4)^2$.

NH^3 dégagé (8 h. de barbotage) = 2 cm ³ 35 N/10. =	0 gr. 003995
Quantité de NH^3 ajoutée.....	0 gr. 002046
Quantité de NH^3 retrouvée.....	0 gr. 001785

Tous nos essais de contrôle ne nous ont pas donné des résultats aussi favorables : peut-être en prolongeant la durée du barbotage sera-t-il possible d'obtenir des résultats généralement acceptables ; nous nous proposons de reprendre expérimentalement l'étude de cette question.

Afin d'avoir un brassage encore plus intense, nous avons essayé avec A. Mayer d'effectuer le dosage de l'ammoniaque après défécation par l'alcool méthylique absolu. L'expérience suivante nous montre qu'il est possible par ce procédé de retrouver avec une approximation suffisante l'ammoniaque ajoutée à un sérum :

1) 50 centimètres cubes d'un sérum de chien + 10 centimètres cubes H^2O , sont additionnés d'alcool méthylique absolu jusqu'à un volume total de 600 centimètres cubes. On laisse au contact vingt quatre heures.

On effectue le dosage sur 500 centimètres cubes du filtrat :

NH^3 dégagé en huit heures $0 \text{ cm}^3 \text{ 5 N/10} = 0 \text{ mgr. 85}$.

(Teneur du sérum en NH^3 0,0204 gr. par litre).

II) Même sérum : 50 centimètres cubes + 10 centimètres cubes de solution de $\text{SO}^4(\text{NH}^4)^2$ à 1 gr. de NH^3 0/00 sont complétés à 600 avec l'alcool méthylique, et après vingt-quatre heures, le dosage est effectué sur 500 centimètres cubes du filtrat :

NH^3 dégagé en huit heures $4 \text{ cm}^3 \text{ 85 N/10} = 8 \text{ mgr. 245}$.

NH^3 ajouté prévu 8 mgr. 33.

— trouvé 7 mgr. 395.

III) Même sérum : 50 centimètres cubes + 5 centimètres cubes de la solution ammoniacale précédente + 5 centimètres cubes d'eau, sont également complétés à 600 centimètres cubes avec de l'alcool méthylique.

Le dosage est effectué sur 500 centimètres cubes du filtrat :

NH^3 dégagé en huit heures $2 \text{ cm}^3 \text{ 85 N/10} = 4 \text{ mgr. 845}$.

NH^3 ajouté prévu 4 mgr. 166.

— trouvé 3 mgr. 99.

Nous avons effectué plusieurs dosages d'ammoniaque dans le sérum de chiens après défécation par l'alcool méthylique (chiens n° 8, 9, et 10 du tableau suivant). Comme on peut le voir par ces exemples les résultats que l'on obtient ainsi sont nettement supérieurs à ceux obtenus par le procédé que nous avons nous-même utilisé (1).

Nous nous proposons de vérifier d'une manière plus précise la méthode de défécation que nous

1. Page 130.

avons essayée avec A. Mayer, et qui nous paraît devoir certainement conduire à un résultat intéressant : nous ne voyons pas en effet pourquoi la méthode de Folin ne fournirait pas des résultats aussi précis pour le dosage dans le sang après élimination des albumines qui constituent le seul obstacle, qu'elle en fournit pour l'urine ou les liquides non albumineux (1).

*
* * *

De la teneur du sang en ammoniacque

Nous avons effectué plusieurs dosages d'ammoniacque dans le sang de chiens et d'hommes paraissant sains. Voici les résultats que nous avons obtenus :

1° Chiens

(sang pris au cœur).

chien	1	nourriture :	viande 40 gr. par kil.	0,025	gr. de NH ³ 0/00
—	2	—	—	0,034	—
—	3	—	ordinaire	0,022	—
—	4	—	—	0,0204	—
—	5	—	—	0,0175	—
—	6	—	soupe	0,014	—
—	7	—	viande 40 gr. par kil.	0,035	—
—	8	—	soupe	0,0316	—
—	9	—	—	0,0374	—
—	10	—	—	0,0612	—

I. Au moment de remettre ce mémoire à l'impression, nous prenons connaissance d'un article de Ivar Bang datant seulement de quelques mois, [Ivar Bang, *Untersuchungen über den Reststickstoff des Blutes. IV Mitteilung.* (Bioch. Zeischr, t. LXXII, p. 139-145, 1916).] Cet auteur voulant doser l'ammoniacque dans le sang de lapins, a renoncé à opérer comme l'indique O. Folin, et comme nous-même, a déféqué au préalable le sang au moyen d'alcool méthylique. Il trouve

Les chiffres que nous indiquons sont donc sensiblement du même ordre de grandeur que ceux obtenus par Nencky, Pavlow et Zalesky (1) au moyen de la méthode qu'ils ont proposée ; voici quelques-uns de leurs résultats :

Chien	1	nourriture : viande et lait....	0,018 gr. NH ³ par litre (artère fémorale)		
	2	— — —	0,014	—	(carotide)
	3	— — —	0,013	—	—
	4	— — —	0,015	—	—
	15	— végétarienne	0,014	—	—
	16	— — —	0,007	—	(sérum sanguin)
	17	— — —	0,011	—	(carotide)
Chien	—	pain et lait	0,027	—	(sang artériel)

Nos résultats sont également du même ordre de grandeur que ceux obtenus par Nencky et Pavlow (2) ; chez deux chiens, après une semaine d'un copieux régime de viande et de soupe d'avoine, ces auteurs ont trouvé une teneur en ammoniacque de 0 gr. 024 par litre de sang.

Par contre ils sont assez différents de ceux indiqués par Folin : 0,0059, 0,0068, 0,0095 ; (3).

ainsi des résultats notablement supérieurs à ceux de Folin et voici comment il conclut : « die Werte stimmen sehr gut mit den von Nencky, und seinen Schülern gefundenen überein (*dagegen sind sie bedeutend höher als Folins normalwerte, die jedoch unmöglich richtig sein können*) ». Nous n'avons pas fait de dosages chez le lapin, mais les essais que nous avons faits nous amènent on le voit, aux mêmes conclusions.

1. Nencky, J. P. Pavlow, et J. Zalesky. *Ueber den ammoniakgehalt des Blut und der Organe und die Harnstoffbildung bei Säugethiere* (Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1895, t. XXXVII, p. 26).

2. M. Nencky et J. P. Pavlow. *Contribution à la question du lieu où se forme l'urée chez les mammifères* (Arch. des Soc. biologiques de Saint-Petersbourg, édition française, t. V, p. 164-165, 1877.)

3. O. Folin, *loco citato*.

2° Hommes

La plupart des sujets sur lesquels nous avons étudié le débit de l'ammoniaque étaient des malades, présentant un état d'infection ou de dénutrition assez avancée, lequel, sans inconvénient pour l'étude du débit de l'ammoniaque, pouvait provoquer un trouble dans le métabolisme azoté.

Voici les résultats obtenus chez plusieurs sujets soumis au régime ordinaire d'alimentation et qui peuvent être considérés comme sains :

Bouch.	0,033	gr.	de NH^3	0/00 (dosage par la méthode de Ronchèse)
Grond.	0,0183		—	{ dosage par le Folin modifié)
Const..	0,029		—	
Rouz..	0,020		—	

Les chiffres trouvés chez l'homme sont donc un peu supérieurs à ceux trouvés chez le chien. Nous n'avons pas connaissance qu'il ait été publié d'autres dosages d'ammoniaque dans le sang humain auxquels nous puissions comparer les nôtres.

* * *

Expériences concernant le débit de l'ion NH^4 dans l'urine

Avant d'exposer les résultats de nos recherches concernant le débit de l'ion NH^4 , il nous semble

intéressant de citer l'expérience suivante de Nencky et Pavlow (1) :

Chien 1. (38,4 kilos). — Est soumis pendant huit jours à un régime copieux de viande et de soupe d'avoine. Avant de procéder à l'opération de la fistule d'Eck avec ligature de l'hépatique, on prélève du sang et de l'urine.

L'urée et l'ammoniaque sont dosées dans les deux liquides. (Nous supposons pour établir les débits ramenés à 24 heures que le volume d'urine ramené à 24 heures était de un litre. La valeur absolue des constantes de sécrétion peut seule en être modifiée, leur valeur relative reste évidemment la même).

Voici les constantes de sécrétion de l'urée et de l'ion NH^4 que nous avons calculées d'après les chiffres de Nencky et Pavlow :

<i>Urée</i> :	Concentration de l'urée dans l'urine.	45,7	gr.
	Débit urée ramené à 24 heures....	45,7	
	Débit recalculé à 25 0/00.....	61,18	
	Teneur du sang en urée par litre..	0,421	
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,053	
NH^4 :	Concentration de NH^4 dans l'urine..	0,7168	gr.
	Débit de NH^4 ramené à 24 heures..	0,7168	
	Débit de NH_3 recalculé à 7,5 0/00...	0,221	
	Teneur du sang en NH^4 (par litre).	0,0254	
	Constante ammonio-sécrétoire.....	0,054	

Les constantes uréo et ammonio-sécrétoires étaient donc identiques dans cette expérience de Nencky et Pavlow. Les faits que nous rapportons ci-après nous semblent également établir l'existence d'une constante ammonio-sécrétoire et son identité avec la constante de sécrétion de l'urée :

1. Nencky et Pavlow, *loc. cit.*

I. — *Sujets chez lesquels l'ammoniaque
a été dosée par la méthode de Ronchèse (1)*

1° *Fourn...*

Ingestion à 10 heures du matin de 1 gramme de NH^4Cl et
1 gramme de $\text{SO}^4 (\text{NH}^4)^2$.

Les urines sont prélevées de 3 h. 20' à 3 h. 52' = 32'. On
recueille 34 cm³ 5, d'où :

Volume ramené à 24 heures = 1 lit 55.

Le sang prélevé simultanément est recueilli sur fluorure et
centrifugé aussitôt. Les dosages sont effectués sur le plasma.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine (0/00)...	17,14	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	26,57	
	Débit recalculé à 25 gr. 0/00.....	21,99	
	Teneur du sang en urée (par litre).	0,507	
	<i>Constante uréo-secrétoire</i>	0,108	
<i>NH⁴</i> :	Concentration dans l'urine.....	0,687	
	Débit ramené 24 heures.....	1,0648	
	Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,322	
	<i>Teneur du sang en NH⁴</i> { <i>prévue</i>	0,061	
	{ <i>trouvée</i>	0,068	

2° *Devilli ..*

Sujet atteint d'hypertrophie prostatique avec état général
altéré.

En 8,7 minutes on recueille 119 centimètres cubes d'urine.

Volume ramené à 24 heures = 1 lit. 96.

1. Expériences effectuées avec E. Ibarra-Loring.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine (o/oo) ..	9,10	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	17,83	
	Débit recalculé à 25 grammes o/oo.	10,75	
	Teneur du sang en urée (par litre).	0,305	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,093	
<i>NH⁴</i> :	Concentration dans l'urine.....	0,559	
	Débit ramené à 24 heures.....	1,0956	
	Débit recalculé à 7,5 o/oo.....	0,298	
	<i>Teneur en NH⁴</i> } <i>prévue</i>	0,0506	
		} <i>trouvée</i>	0,0508

3^e *Magu...* (sujet atteint d'hypertrophie prostatique).

La veille du jour de l'expérience: ingestion de 5 grammes de NH_4Cl , le jour même, à 8 heures du matin, ingestion de 5 grammes de $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)^2$ (Cette ingestion ne fut pas suivie d'autre incident qu'une forte diarrhée le lendemain). A 3 heures, on prélève l'urine et le sang.

En 30 minutes, on recueille 19 centimètres cubes d'urine.

Volume ramené à 24 heures = 0,9 litre.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine o/oo...	28,03	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	25,23	
	Débit recalculé à 25 o/oo.....	26,69	
	Teneur du sang en urée, par litre..	0,519	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,100	
<i>NH⁴</i> :	Concentration dans l'urine.....	1,859	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	1,673	
	Débit recalculé à 7,5 o/oo.....	0,832	
	<i>Teneur du sang en NH⁴</i> } <i>prévue</i> ..	0,0912	
		} <i>trouvée</i> ..	0,0861

4^e *Velp...* (Tuberculose rénale avec mauvais état général).

En 28 minutes on recueille 15 centimètres cubes d'urine

Volume ramené à 24 heures = 0,77 litre.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine o/oo.....	39,00	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	30,03	
	Débit recalculé à 25 o/oo.....	37,47	
	Teneur du sang en urée, par litre..	0,6285	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,102	

NH^4 : Concentration dans l'urine... ..	1,3192 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	1,0157
Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,425
<i>Teneur du sang en NH^4</i> } <i>prévue..</i>	0,066
	} <i>trouvée .</i> 0,058

5° *Pedr...*

En 30 minutes on recueille 52 centimètres cubes d'urine.

Volume ramené à 24 heures = 2,5 litres.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine, 0/00...	9,34 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	23,35
Débit recalculé à 25 0/00.....	14,27
Teneur du sang en urée, par litre.	0,36
<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,095
NH^4 : Concentration dans l'urine, 0/00...	0,423
Débit ramené à 24 heures.....	1,0575
Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,251
<i>Teneur du sang en NH^4</i> } <i>prévue..</i>	0,047
	} <i>trouvée .</i> 0,039

6° *Bouch...*

En 110 minutes on recueille 150 centimètres cubes d'urine.

Volume ramené à 24 heures = 1,7 litre.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine, 0/00....	15,25 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	25,92
Débit recalculé à 25 0/00.....	20,24
Teneur du sang en urée, par litre..	0,65
<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,144
NH^4 : Concentration dans l'urine, 0/00...	0,204 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	0,346
Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,057
<i>Teneur du sang en NH^4</i> } <i>prévue..</i>	0,034
	} <i>trouvée ..</i> 0,034

7° *Lass...*

La veille ingestion de 3 grammes de $SO^4 (NH^4)^2$.

En 31 minutes on recueille 49 centimètres cubes d'urine.

Volume d'urine ramené à 24 heures = 2,3 litres.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine.....	10,54
	Débit uréique ramené à 24 heures..	24,24
	Débit recalculé à 25 0/00.....	15,73
	Teneur du sang en urée, par litre..	0,450.
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,113
NH^4 :	Concentration dans l'urine.....	0,353 gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	0,8116
	Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,176
	<i>Teneur du sang en NH^4</i> { <i>prévue</i> ...	0,047
		{ <i>trouvée</i> .. 0,045

II. — Sujets chez lesquels l'Ammoniaque a été dosée par la méthode de Folin modifiée

8° Grond...

En 18 minutes on recueille 41, 5 centimètres cubes d'urine.

Volume ramené à 24 heures = 3,32 litres.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine, 0/00...	15,20	gr.
	Débit uréique ramené à 24 heures.	50,46	
	Débit recalculé à 25 0/00.....	39,25	
	Teneur du sang en urée, par litre.	0,336	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,054	
NH^4 :	Concentration dans l'urine.....	0,2348	
	Débit ramené à 24 heures.....	0,7795	
	Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,1379	
	<i>Teneur du sang en NH^4</i> { <i>prévue</i> ..	0,020	
		{ <i>trouvée</i> ..	0,019

9° Gay...

Le matin, ingestion de 3 grammes de NH^4 Cl, en 3 heures de temps environ.

A 3 heures, on commence à recueillir le sang et l'urine.

En 20 minutes on recueille 16 centimètres cubes d'urine.

Volume d'urine ramené à 24 heures = 1,15 litre.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine 0/00...	11,78	gr.
	Débit uréique ramené à 24 heures.	13,54	
	Débit recalculé à 25 0/00	9,298	
	Teneur du sang en urée (par litre).	0,371	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,121	
<i>NH⁴</i> :	Concentration dans l'urine 0/00..	0,433	gr.
	Débit de NH ⁴ ramené à 24 heures..	0,478	
	Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,1196	
<i>Teneur du sang en NH⁴ (par litre).</i>		<i>prévue...</i>	0,042
		<i>trouvée..</i>	0,040

11° Chien n° 7 (22 kilos).

Entrois heures on recueille 35,2 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est donc 0,282 litre.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine 0/0...	35,99	gr.
	Débit uréique ramené à 24 heures.	10,15	
	Débit recalculé à 25 0/00.....	12,17	
	Teneur du sang en urée (par litre).	0,433	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,124	
<i>NH⁴</i> :	Concentration dans l'urine 0/00.	0,99	gr.
	Débit de NH ⁴ ramené à 24 heures.	0,279	
	Débit recalculé à 7,5 0/0.....	0,101	
<i>Teneur du sang en NH⁴ (par litre.)</i>		<i>prévue..</i>	0,039
		<i>trouvée.</i>	0,037

11° Const...

1° Ingestion préalable, la veille, de 2 grammes de SO⁴ (NH⁴)².

En 15 minutes on recueille 8 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est donc : 0,795 litre.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine.....	28,55	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	22,69	
	Débit recalculé à 25 0/00.....	24,24	
	Teneur du sang en urée.....	0,34	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,069	
<i>NH⁴</i> :	Concentration dans l'urine.....	1,093	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	0,868	
	Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,331	
<i>Teneur du sang en NH⁴</i>		<i>prévue.....</i>	0,039
		<i>trouvée.....</i>	0,036

2° Sans ingestion préalable de NH^4 , on prélève simultanément l'urine et le sang.

En 21 minutes on recueille 13 centimètres cubes.

Le volume ramené à 24 heures est donc : 0,89 litre.

NH^4 : Concentration dans l'urine.....	0,825	gr.
Débit ramené à 24 heures.....	0,734	
Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,273	

Teneur du sang en NH^4	$\left\{ \begin{array}{l} \text{prévue.....} \\ \text{trouvée.....} \end{array} \right.$	0,036
		0,031

3° Ingestion de 2 grammes de $\text{SO}^4 (\text{NH}^4)^2$. Deux heures après on recueille simultanément l'urine et le sang.

En 22 minutes on recueille 14 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est : 0,916 litre.

NH^4 : Concentration dans l'urine.....	1,049	gr.
Débit ramené à 24 heures.....	0,960	
Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,359	

Teneur du sang en NH^4	$\left\{ \begin{array}{l} \text{prévue.....} \\ \text{trouvée.....} \end{array} \right.$	0,041
		0,036

12° Salig...

1° Prélèvement simultané d'urine et de sang :

En 29'5 on recueille 38 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est donc : 1,85 litre.

Urée: Concentration dans l'urine.....	12,85	gr.
Débit ramené à 24 heures.....	23,77	
Débit recalculé à 25 0/00.....	17,01	
Teneur du sang en urée.....	0,30	

Constante uréo-sécrétoire..... 0,072

NH^4 : Concentration dans l'urine.....	0,645	gr.
Débit ramené à 24 heures.....	1,193	
Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,349	

Teneur du sang en NH^4	$\left\{ \begin{array}{l} \text{prévue..} \\ \text{trouvée..} \end{array} \right.$	0,042
		0,041

2° A 9 heures du matin, ingestion de 3 grammes de $\text{So}^4. (\text{NH}^4)^2$. A midi on commence à prélever les urines,

En 17^h5 on recueille 20 cm³ 9 d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est 1,72 litre.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	17,85	gr.
Débit ramené à 24 heures.....	30,70	
Débit recalculé à 25 0/00.....	25,94	
Teneur du sang en urée.....	0,357	
<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,070	
<i>NH⁴</i> : Concentration dans l'urine.....	0,796	
Débit ramené à 24 heures.....	1,369	
Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,446	
<i>Teneur du sang en NH⁴</i> { prévue ..	0,346	
trouvée..	0,050	

13° Rouza...

Nous avons effectué chez ce sujet plusieurs prélèvements simultanés d'urine et de sang. Voici les résultats que nous avons obtenus :

1° Sans ingestion préalable de NH⁴, on prélève simultanément l'urine et le sang.

En 16 minutes on recueille 37 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est donc : 3,33 litres.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	9,64	gr.
Débit ramené à 24 heures.....	32,10	
Débit recalculé à 25 0/00.....	19,94	
Teneur du sang en urée (par litre)..	0,400	
<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,089	
<i>NH⁴</i> : Concentration dans l'urine.....	0,136	
Débit ramené à 24 heures.....	0,453	
Débit recalculé à 7,5 0/00.....	0,060	
<i>Teneur du sang en NH⁴</i> { prévue ..	0,021	
trouvée..	0,022	

2° Ingestion de 1 gramme de (NH⁴) Cl à 7 heures du matin.

A midi, on prélève simultanément le sang et l'urine :

En 23^h5 on recueille 57 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est donc : 3,492 litres.

<i>Urée</i> :	Concentration de l'urée dans l'urine.	10,21	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	35,65	
	Débit recalculé à 25 o/oo.....	22,78	
	Teneur du sang en urée.....	0,428	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,089	
<i>NH⁴</i> :	Concentration dans l'urine.....	0,310	
	Débit ramené à 24 heures.....	1,082	
	Débit recalculé à 25 o/oo.....	0,219	
	<i>Teneur du sang en NH⁴</i> { <i>prévue</i> ..	0,041	
		{ <i>trouvée</i> ..	0,038

3° Le lendemain à 8 heures du matin : ingestion de 3 grammes de $\text{SO}^4 (\text{NH}^4)^2$. A midi prélèvement simultané d'urine et de sang.

En 25 minutes on recueille 19 cm³. d'urine

Le volume ramené à 24 heures est de 1,134 litre.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine.....	22,11	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	25,18	
	Débit recalculé à 25 o/oo.....	23,67	
	Teneur du sang en urée.....	0,435	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,089	
<i>NH⁴</i> :	Concentration dans l'urine.....	1,217	
	Débit ramené à 24 heures.....	1,38	
	Débit recalculé à 25 o/oo.....	0,55	
	<i>Teneur du sang en NH⁴</i> { <i>prévue</i> ..	0,066	
		{ <i>trouvée</i> ..	0,070

Les trois expériences effectuées sur le sujet Rouza nous paraissent très probantes : nous voyons en effet que les débits de NH^4 dans l'urine recalculés à 25 p. 1000 : 0,06, 0,219, 0,55 sont sensiblement entre eux comme les nombres : 1, 4, 9 ; d'autre part les teneurs correspondantes du sang en NH^4 : 0,021, 0,038, 0,070 sont sensiblement entre elles comme les nombres 1, 2, 3. Il nous paraît donc impossible d'interpréter ces faits autrement qu'en admettant que les débits de NH^4 sont proportionnels aux carrés des

teneurs du sang en NH^4 et par suite d'attribuer à la constante ammonio-sécrétoire une forme différente de celle que nous avons proposée, laquelle est calquée sur la constante uréo-sécrétoire.

Enfin, ces faits et ceux qui précèdent nous montrent encore, qu'en choisissant une concentration étalon de NH^4 dans l'urine isomoléculaire de celle qui a été choisie pour l'urée, la constante ammonio-sécrétoire a la même valeur que la constante uréo-sécrétoire (1), constatation que nous avons également faite pour l'iode et l'ion SO^4 .

En résumé : les lois qui régissent la sécrétion uréique s'appliquent également aux différentes substances sans seuil d'excrétion.

1. Toutes les expériences que nous avons faites en dosant NH^4 par la technique de Folin ne nous ont pas donné des résultats analogues. Dans quelques cas en effet la teneur du sang en NH^4 trouvée, a été plus ou moins fortement inférieure aux chiffres que permettaient de prévoir la constante uréo-sécrétoire et le débit de NH^4 dans l'urine. Nous avons pensé qu'il était inutile de rapporter ces cas qui nous paraissent s'expliquer par l'insuffisance des procédés actuellement en usage de dosage de l'ammoniaque dans le sang.

CHAPITRE III

ÉTUDE DU DÉBIT DES SUBSTANCES QUI ONT UN SEUIL D'EXCRÉTION

Tandis qu'une substance sans seuil d'excrétion s'élimine par le rein tant qu'il en reste dans le sang une trace, si faible soit-elle, une substance ayant un seuil d'excrétion se caractérise par le fait suivant : elle s'élimine par le rein quand sa teneur dans le sang est supérieure à un certain taux, et son élimination cesse quand sa teneur dans le sang est devenue inférieure à ce taux critique ou seuil d'excrétion,

Origine expérimentale de la notion de seuil

C'est à Claude Bernard que l'on doit la notion de seuil, sinon le nom de seuil lui-même. Il a montré en effet que, pour que le glucose du sang passe dans l'urine, son taux doit dépasser une certaine valeur, qu'il a cru pouvoir fixer à environ 3 o/oo. Ce taux critique représente le seuil de la sécrétion du glucose par le rein.

Magnus (1) mit en évidence l'existence d'un seuil

1. Magnus, *Ueber Diurese* (Arch. für exper. Pathol. und Pharm., 1900, t. XLIV).

pour le chlore. Injectant dans les veines de chiens une solution concentrée de sulfate de soude, il constata une diminution de la teneur du sang en chlore, et pour une certaine valeur de la chlorémie, la disparition du chlore de l'urine. Magnus nomma seuil de la sécrétion du chlore ce taux critique du chlore dans le sang.

D'après les travaux de Nicloux (1) l'urine ne contient chez l'homme ou chez le chien que des traces de glycérine ; dans le sang il existe cependant de 0 gr. 02 à 0 gr. 05 de glycérine par litre chez les chiens, et de 0 gr. 04 à 0 gr. 05 par litre chez le lapin. Il y a donc lieu d'admettre qu'il existe un seuil de sécrétion de la glycérine.

En ce qui concerne l'eau, il est de toute évidence qu'elle possède un seuil de sécrétion, sinon l'organisme perdrait l'eau qui représenté une forte proportion du poids des tissus. Nous verrons d'ailleurs que certaines expériences ne peuvent s'interpréter autrement qu'en admettant l'existence d'un seuil de l'eau.

Les substances que nous venons de nommer sont toutes utiles à la vie cellulaire. Au contraire, les substances inutiles à la vie cellulaire ou substances excrémentitielles n'ont pas de seuil d'excrétion, ainsi que nous l'avons vu. Il en est de même des médicaments, comme l'iode. Aussi est-il assez

1. M. Nicloux, *Contribution à l'étude physiologique de la glycérine* (Jour. de Physiol. et Pathol. génér., 1903, p. 803).

surprenant d'avoir à ranger parmi les substances à seuil d'excrétion, le brome, que l'on s'attendrait plutôt à voir s'éliminer comme l'iode et les substances excrémentitielles, et cependant il n'est pas douteux qu'il y a un seuil pour le brome. Nencky et Schumow-Simanowsky (1) faisant ingérer du brome à un chien sous forme de bromure, ont vu le brome s'éliminer très lentement par l'urine: plus de quatre mois après la dernière absorption de brome les urines contenaient encore de faibles quantités de cette substance, cependant que le sang, aussitôt après l'ingestion, en contenait des quantités assez importantes. Il y a donc bien un seuil de sécrétion pour le brome.

L'existence d'un seuil complique l'étude du débit

Une substance à seuil d'excrétion apparaissant dans l'urine dès que son taux dans le sang devient supérieur à la valeur du seuil, on doit étudier le rapport du débit non plus avec le taux absolu de cette substance dans le sang, comme pour les substances sans seuil, mais avec la différence entre ce taux et le seuil d'excrétion, en d'autres termes avec l'excès sur le seuil.

Dans le cas du glucose par exemple, en admettant comme exact le seuil de 3 o/oo indiqué par Claude

1. M. Nencky, und E. Schumow-Simanowsky, *Studien über das Chlor und die Halogene im Tierkörper* (Arch. für exper. Pharmak und Pathol, t. XXXIII, p. 313-333; voir aussi: Arch. des Sciences biologiques de Saint Pétersbourg, t. III, p. 191-211.

Bernard, on étudiera le rapport du débit avec l'excès sur le seuil, qui est égal à [Glycémie—3].

La forme générale de la constante de sécrétion d'une substance avec seuil est par suite :

$$\frac{\text{taux p. 1.000 dans le sang} - \text{seuil}}{\sqrt{D}}$$

Un nouveau facteur intervient donc dans l'étude du débit des substances de cette catégorie : c'est le seuil. Le problème n'en serait pas trop compliqué si le seuil était un élément constant d'un sujet à un autre, et constant également chez un même sujet. Or ce n'est pas le cas : le seuil, ainsi que nous le verrons ultérieurement, est variable suivant les sujets, et chez un même sujet sous des influences diverses.

L'étude expérimentale du débit des substances avec seuil n'est cependant pas inabordable : certaines particularités la rendent en effet possible. Tout d'abord, en ce qui concerne la glycérine, le seuil étant très faible, ne peut pas constituer un obstacle sérieux dans le cas de teneurs du sang en glycérine élevées, faciles à obtenir expérimentalement : le seuil étant alors de l'ordre de grandeur des erreurs d'expériences et de dosages, peut être considéré comme négligeable.

Le seuil du glucose est susceptible de se mobiliser sous l'influence de la phlorizine ; dans certaines conditions il peut même sous son action devenir nul : on se trouve ramené ainsi au cas d'une substance sans

seuil d'excrétion et il devient possible de comparer la constante glyco-sécrétoire à la constante uréo-sécrétoire.

Quant au chlore, il n'est pas possible d'annuler son seuil, aussi l'étude de son débit dans l'urine reste-t-elle difficile ; nous verrons cependant que toute une série de faits conduisent à admettre pour le chlore une constante de sécrétion identique à celle de l'urée.

L'étude du débit des substances avec seuil est donc possible, bien que plus délicate que l'étude du débit des substances sans seuil d'excrétion. Nous allons exposer maintenant les résultats de nos expériences concernant les débits de la glycérine, du glucose, et du chlore.

1. — ÉTUDE DU DÉBIT DE LA GLYCÉRINE DANS L'URINE

L'étude du débit des substances sans seuil d'excrétion nous a montré que lorsque les débits de ces différentes substances sont recalculés pour des concentrations étalons isomoléculaires entre elles, leurs constantes de sécrétion sont sensiblement identiques.

Pour étudier les lois du débit de la glycérine, nous avons, dès lors, simplement recherché si le rapport :

$$\frac{\text{glycérinémie -- seuil}}{\text{débit à 38,3 p. 1.000}}$$

est constant chez un même sujet, et d'autre part s'il est du même ordre de grandeur que la constante uréo-sécrétoire (1).

La technique des expériences a donc été très simple: nous faisons ingérer en une heure ou plus, par petites portions, une quantité plus ou moins grande (que nous préciserons à propos de chaque sujet) de glycérine pure diluée dans environ dix fois son volume d'eau. Plusieurs heures après nous faisons un prélèvement aussi court que possible, le débit de la

1. 38,3 représente la concentration de glycérine isomoléculaire de 25 p. 1000 choisie comme étalon pour l'urée.

glycérine et la glycérinémie variant assez rapidement. Une heure ou plus après, nous faisons un nouveau prélèvement d'urine et de sang. Le sang était recueilli sur du fluorure de sodium, centrifugé de suite et le plasma aussitôt séparé des globules était soumis aux dosages.

Technique de dosage de la glycérine

Nous avons dosé la glycérine dans le plasma et dans l'urine par la technique de Nicloux (1). Il nous paraît inutile d'indiquer ici dans tous ses détails ce procédé dont on trouvera une description minutieuse dans le mémoire de Nicloux. Rappelons simplement que la méthode de Nicloux consiste essentiellement à entraîner la glycérine, après avoir desséché l'échantillon (urine ou sérum déféqué par la chaleur et

1. M. Nicloux, *Contribution à l'étude physiologique de la glycérine* (Journ. de Phys. et Pathol. génér., 1903, p. 803).

Frantz Tangl et Stéphan Weiser, *Ueber den Glycerinegehalt des Blutes nach Untersuchungen mit dem Zeisel'schen Iodidverfahren* (Arch. für die gesam. Physiol., t. CXV, 1906, p. 152) décrivent une méthode de dosage de la glycérine dérivée de celle de Zeisel, basée sur la réaction suivante:



L'iode mis en liberté est entraîné dans une solution de nitrate d'argent et l'iodure d'argent précipité est pesé.

Cette méthode comporte, pour être appliquée au sang, un traitement préliminaire de l'échantillon extrêmement long, qui rend cette méthode peu pratique.

Nous avons essayé, dans le but d'établir une méthode plus rapide que la méthode de Nicloux, d'adapter au sang et à l'urine la méthode décrite par Trillat pour les vins (A. Trillat, *Comptes rendus Acad. Sc.*, séance du 24 nov. 1902, t. CXXXV, p. 903). Les résultats que nous avons obtenus nous ont fait abandonner nos essais.

l'acide acétique) dans le vide obtenu par la pompe à mercure, à la température de 100 degrés C. On arrête l'opération quand, en prélevant 1 centimètre cube du distillat contenant la glycérine à l'état pur, et en l'additionnant de 2 centimètres cubes d'acide sulfurique pur, puis d'une goutte d'une solution de bichromate de potassium, le liquide garde la teinte jaune du bichromate.

Le distillat est ramené à un volume donné ; on en prélève 5 centimètres cubes, on les additionne de 5 à 7 centimètres cubes d'acide sulfurique pur (1), puis on verse peu à peu du bichromate de potassium à 19 p. 1000, en chauffant à l'ébullition entre chaque addition de la liqueur titrée, jusqu'à virage au vert jaune persistant :

Soit n le nombre de centimètres cubes versés : la teneur du distillat est de $\frac{n}{2}$ grammes de glycérine par litre (2).

Une règle de trois permet d'obtenir la teneur en glycérine par litre de l'échantillon sur lequel on a opéré.

Nous croyons cependant utile d'insister sur deux points très importants de la description de Nieloux : d'abord, comme il l'indique très bien, il n'est pas

1. Il est indispensable de vérifier que l'acide sulfurique ne réduit pas à lui seul le bichromate ainsi que nous avons pu le constater sur plusieurs échantillons de ce corps.

2. La formule de réaction est la suivante : $3 \text{C}^3\text{H}^8\text{O}^3 + 7\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2 + 28 \text{SO}^4\text{H}^2 = 7\text{SO}^4\text{K}^2 + 9\text{CO}^2 + 40 \text{H}^2\text{O}$.

possible de remplacer la pompe à mercure par la trompe à eau ; les essais que nous avons faits dans ce sens afin de simplifier l'appareil ne nous ont pas permis de retrouver la totalité de la glycérine ajoutée à un échantillon. Le second point qui nous paraît également important est le suivant : le tube de dégagement, qu'en raison de sa forme Nicloux appelle tube en col de cygne, doit plonger dans la totalité de sa courbure dans l'eau qui entoure le ballon contenant l'échantillon : pour des raisons d'ordre matériel nous avons d'abord employé un dispositif dans lequel le tube en col de cygne émergeait en partie de l'eau bouillante ; dans ces conditions nous ne parvenions à entraîner qu'une partie de la glycérine de notre échantillon. Nicloux, qui, au début de ses recherches, avait employé un dispositif analogue, a pu constater que la glycérine déficiente s'accumulait par condensation dans la partie du tube exposée à l'air libre. Au contraire, en immergeant complètement le col de cygne comme l'indique Nicloux, on obtient des résultats très satisfaisants : voici à titre d'exemples quelques dosages de contrôle effectués sur des solutions pures de glycérine, et sur des sérums additionnés de glycérine :

1^o ESSAI. — *Solution pure de glycérine à 3,875 grammes p. 1.000.*

On opère sur 2 centimètres cubes contenant 7,75 milligrammes de glycérine.

L'opération est arrêtée quand on a recueilli 250 centimètres cubes de distillat.

On réduit à 10 centimètres cubes.

Pour 1 centimètre cube de ce liquide on verse : 0,6 centimètre cube de $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$ à 9,5 p. 1.000.

La glycérine dosée dans l'échantillon est donc de : 7,5 milligrammes.

2° ESSAI. — *Urine additionnée de glycérine.*

6 centimètres cubes d'urine additionnés de 2 centimètres cubes de la solution précitée de glycérine sont soumis au dosage.

On arrête l'opération après avoir recueilli 350 centimètres cubes de distillat.

On réduit à 25 centimètres cubes ; on en prélève 5 centimètres cubes pour lesquels il faut verser 1,127 centimètre cube de $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$ à 9,5 p. 1.000 (moyenne de plusieurs essais).

On retrouve donc 7,92 milligrammes, au lieu de 7,75 milligrammes ajoutés.

3° ESSAI. — *Sérum additionné de glycérine.*

A 5 centimètres cubes d'un sérum, on ajoute 2 centimètres cubes de la solution précitée de glycérine.

On défèque comme l'indique Nieloux : le poids total de l'échantillon dilué d'eau est de : 57 gr. 467 ; on prélève par filtration : 48 gr. 46 contenant par suite 6,535 milligrammes de glycérine, et que l'on soumet au dosage.

On arrête l'opération quand on a recueilli 400 centimètres cubes de liquide de distillation. On réduit à 10 centimètres cubes.

Pour 2 centimètres cubes on verse 1,05 centimètre cube

de $\text{Cr}^2 \text{O}^7 \text{K}^2$ à 9,5 p. 1.000, d'où : glycérine de l'échantillon soumis au dosage = 6,562 milligrammes.

4° ESSAI. — *Sérum additionné de glycérine.*

A 5 centimètres cubes d'un sérum on ajoute 4 centimètres cubes d'une solution de glycérine à 2,3 p. 1.000, soit, 9,2 milligrammes de glycérine. Le poids total du mélange défectué suivant les indications de Nicloux et dilué est de 59 gr. 265.

On prélève par filtration : 51 gr. 266½ contenant 7,95 milligrammes de glycérine, et sur lesquels on effectue le dosage.

On arrête l'entraînement par la vapeur quand on a recueilli 500 centimètres cubes de liquide de distillation : on réduit à 16 cm³. 5; pour 1 centimètre cube on verse 0 cm³. 375 (moyenne de plusieurs essais) de $\text{Cr}^2 \text{O}^7 \text{K}^2$ à 9,5 p. 1.000.

La glycérine entraînée de l'échantillon est donc de 7,73 milligrammes.

— La méthode de Nicloux appliquée à l'urine et au sérum donne donc des résultats très satisfaisants.

Résultats des expériences concernant le débit de la glycérine

Nous avons effectué ces expériences sur plusieurs sujets suivant la technique indiquée plus haut. Voici les résultats obtenus :

1° *Douden...*

Ingestion de 1 h. 30 à 2 heures, de 50 centimètres cubes de glycérine dilués dans 200 centimètres cubes d'eau.

1° A 3 h. 5 minutes on commence à recueillir l'urine : en dix-neuf minutes on obtient 16 cm³. 5 d'urine. Le volume ramené à 24 heures est de 1,25 litre.

Le sang est recueilli simultanément sur une pincée de fluore, centrifugé aussitôt, et le plasma soumis au dosage.

<i>Urée</i> : Concentration de l'urée dans l'urine.....	15,37 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	19,21
Débit recalculé à 25 0/00.....	15,06
Teneur du plasma en urée.....	0,388
Constante uréo-sécrétoire.....	0,100

<i>Glycérine</i> : Concentration dans l'urine.....	26,24 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	32,80
Débit recalculé à 38,3 0/00.....	27,14

<i>Teneur en glycérine du plasma</i>	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Calculée d'après la constante uréo-sécrétoire et en} \\ \text{négligeant le seuil.....} \\ \text{Trouvée.....} \end{array} \right.$	
		0,521
		0,547

Seuil correspondant = 0 gr. 026.

2° A 4 h. 5, on commence à nouveau à recueillir l'urine et le sang. En dix-neuf minutes on obtient : 12 cm³. 4 d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est donc : 0,939 litre

La glycérine est dosée sur les échantillons.

<i>Glycérine</i> : Concentration dans l'urine.....	21,86 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	20,52
Débit recalculé à 38,3 0/00.....	15,50

<i>Teneur en glycérine du plasma</i>	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Calculée d'après la constante uréo-sécrétoire et en} \\ \text{négligeant le seuil.....} \\ \text{Trouvée.....} \end{array} \right.$	
		0,393
		0,441

Seuil correspondant = 0 gr. 048.

11° *Camboura...*

De 1 h. 1/2 à 2 h. 1/4, ingestion de 45 centimètres cubes de glycérine dans 200 centimètres cubes d'eau.

1° A 3 h. 51 minutes on commence à prélever simultanément l'urine et le sang.

En 21'5 on recueille 21 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à 24 heures est de 1,406 litre

<i>Urée</i> : Concentration de l'urée dans l'urine.....	18,45	gr.
Débit uréique ramené à 24 heures.....	25,94	
Débit recalculé à 25 0/00.....	22,16	
Teneur du plasma en urée.....	0,482	
<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,102	

<i>Glycérine</i> : Concentration dans l'urine.....	26,1	gr.
Débit ramené à 24 heures.....	36,69	
Débit recalculé à 38,3 0/00.....	30,27	

<i>Teneur en glycérine du plasma</i>	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Calculée d'après la constante uréo-sécrétoire et en} \\ \text{négligeant le seuil.....} \\ \text{Trouvée.....} \end{array} \right.$	
		0,551
		0,582

Seuil correspondant = 0 gr. 021.

2° A partir de 5 heures on commence à recueillir à nouveau le sang et l'urine. En 21'5 on recueille 18 centimètres cubes d'urine.

Le volume d'urine ramené à 24 heures est de 1,205 litre

La glycérine est dosée sur les échantillons :

<i>Glycérine</i> : Concentration dans l'urine.....	19,5	gr.
Débit ramené à 24 heures.....	23,49	
Débit recalculé à 38,3 0/00.....	16,75	

<i>Teneur en glycérine du plasma</i>	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Calculée d'après la constante uréo-sécrétoire et en} \\ \text{négligeant le seuil.....} \\ \text{Trouvée.....} \end{array} \right.$	
		0,417
		0,415

Seuil correspondant = 0 gr. 002.

3° Monn...

De 12 heures à 12 h. 1/4, ingestion de 65 centimètres cubes de glycérine dans 200 centimètres cubes d'eau.

1° A 1 h. 45 : on commence les prélèvements d'urine et de sang. En 17 minutes on recueille 36 centimètres cubes d'urine.

Le volume d'urine ramené à 24 heures est de 3,049 litres

<i>Urée</i> : Concentration de l'urée dans l'urine.....	10,81 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	32,96
Débit recalculé à 25 0/00.....	21,62
Teneur du plasma en urée.....	0,382
Constante uréo-sécrétoire.....	0,082

<i>Glycérine</i> : Concentration dans l'urine.....	27,00 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	82,32
Débit recalculé à 38,3 0/00.....	69,12

<i>Teneur du plasma en glycérine</i>	{	Calculée d'après la constante uréo-sécrétoire et en négligeant le seuil.....	0,681
		Trouvée.....	0,81 (1)

Seuil correspondant = 0 gr. 129.

2° A 4 h. 35 minutes on recueille à nouveau simultanément urine et sang ; en 21 minutes on recueille 12,5 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est de 0,857 litre.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	23,40 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	20,05
Débit recalculé à 25 0/00.....	19,39
Teneur du plasma en urée.....	0,378
Constante uréo-sécrétoire.....	0,085

<i>Glycérine</i> : Concentration dans l'urine.....	16,40 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	14,05
Débit recalculé à 38,3 0/00.....	9,19

<i>Teneur du plasma en Glycérine</i>	{	Calculée d'après la constante uréo-sécrétoire et en négligeant le seuil.....	0,258
		Trouvée.....	0,289

Seuil correspondant = 0,031.

1. Il est probable que la durée du prélèvement de l'urine a été relativement trop longue, et que la glycérimie, après une ingestion massive, c'est-à-dire faite presque en une seule fois, a eu le temps de varier pendant le prélèvement effectué peu de temps après l'ingestion. Les chiffres que cite Nicloux dans son mémoire nous paraissent confirmer cette interprétation.

4° Gab...

De 10 à 12 heures, ingestion de 60 centimètres cubes de glycérine dans 200 centimètres cubes d'eau.

1° A 2 h. 19 minutes on commence à recueillir l'urine et le sang.

En 16 minutes on recueille 23, 5 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est : 2,115 litres.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine.....	16,62	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	35,15	
	Débit recalculé à 25 0/00... ..	28,65	
	Teneur du plasma en urée.....	0,378	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,070	
<i>Glycérine</i> :	Concentration dans l'urine.....	24,02	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	50,80	
	Débit recalculé à 38,3 0/00.....	40,26	

<i>Teneur</i>	{	Calculée d'après la constante uréo-sécrétoire et en	
<i>du plasma</i>		négligeant le seuil.....	0,444
<i>en Glycérine</i>		Trouvée.....	0,55

Seuil correspondant = 0,106

A 3 heures, le sujet ingère en une demi-heure environ, 300 centimètres cubes d'eau.

2° A 4 h. 34 minutes on commence un nouveau prélèvement de sang et d'urine.

En 17'5 on recueille 35,5 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures, est : 2,921 litres.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine.....	10,97	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	32,04	
	Débit recalculé à 25 0/00.....	21,22	
	Teneur du plasma en urée.....	0,35	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,075	
<i>Glycérine</i> :	Concentration dans l'urine.....	2,63	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	7,68	
	Débit recalculé à 38,3 0/00.....	2,013	

<i>Teneur</i>	{	Calculée d'après la cons-	
<i>du plasma</i>		tante uréo-sécrétoire et en	
<i>en Glycérine</i>		négligeant le seuil.....	0,106
		<i>Trouvée</i>	0,140

Seuil correspondant = 0,034.

5° *Lévesq...*

De 1 h. 45 à 2 h. 15 ingestion de 50 centimètres cubes de glycérine diluée dans 200 centimètres cubes d'eau.

A 5 h. 10 on commence à prélever urine et sang :

En 27'5, on recueille 36,5 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est de : 1,911 litre.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine.....	13,00	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	24,84	
	Débit recalculé à 25 0/00.....	17,90	
	<i>Teneur du plasma en urée</i>	0,344	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,081	
<i>Glycérine</i> :	Concentration dans l'urine.....	26,25	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	50,16	
	Débit recalculé à 38,3 0/00.....	41,57	

<i>Teneur</i>	{	Calculée d'après la cons-	
<i>du plasma</i>		tante uréo-sécrétoire et en	
<i>en Glycérine</i>		négligeant le seuil.....	0,521
		<i>Trouvée</i>	0,585

Seuil correspondant = 0,064.

6° *Vanaek...*

De 9 à 10 heures, ingestion de 40 centimètres cubes de glycérine dans 200 centimètres cubes d'eau.

1° A 11 h. 1/2 : on commence à prélever l'urine et le sang.

En 23 minutes on recueille 22 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est : 1,37 litre.

La glycérine est dosée dans les échantillons.

<i>Glycérine</i> :	Concentration dans l'urine.....	14,16	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	19,40	
	Débit recalculé à 38,3 0/00.....	11,80	

Teneur du plasma en Glycérine	{	Calculée d'après la cons-	
		tante uréo-sécrétoire et en	
		négligeant le seuil.....	0,27
		Trouvée	0,24

Seuil correspondant = 0,02.

2° A 1 heure nouveau prélèvement d'urine et de sang en vue du repérage de la constante uréo-sécrétoire.

En 53 minutes on recueille 39 centimètres cubes d'urine :

Le volume ramené à 24 heures est : 1,059 litre.

Urée: Concentration de l'urée dans l'urine....	27,67 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	29,30
Débit recalculé à 25 0/00.....	30,82
Teneur du plasma en urée.....	0,396
Constante uréo-sécrétoire.....	0,071

3° A 2 heures on commence un nouveau prélèvement d'urine et de sang.

En 35 minutes, on recueille 23,5 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est 0,966 litre.

La glycérine est dosée dans les échantillons.

Glycérine: Concentration dans l'urine.....	0,316 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	0,3052
Débit recalculé à 38,3 0/00.....	0,277

Teneur du plasma en Glycérine	{	Calculée d'après la cons-	
		tante uréo-sécrétoire et le	
		seuil de l'expérience n° 1.	0,0417
		Trouvée	0,044

*
* * *

Il nous paraît résulter des expériences qui précèdent, d'abord que les constantes uréo-sécrétoire et glycéro-sécrétoire sont (en négligeant le seuil de la glycérine) d'un ordre de grandeur très voisin, et

cela d'autant plus que le prélèvement de l'urine et du sang a été fait à une époque où glycérimie et concentration de la glycérine dans l'urine varient peu pendant la durée du recueil, c'est-à-dire assez longtemps après l'ingestion de la glycérine.

En tenant compte du seuil, les constantes glycéro- et uréo-sécrétoires deviennent sensiblement les mêmes. Il nous semble donc permis de considérer que la glycérine suit les mêmes lois de sécrétion que l'urée.

II. — ÉTUDE DU DÉBIT DU GLUCOSE DANS L'URINE

L'étude du débit urinaire se présente pour le glucose dans des conditions tout autres que pour la glycérine. Le glucose possède en effet normalement un seuil élevé, supérieur à la teneur habituelle du sang en glucose, d'où l'absence de glucose dans l'urine.

Il est heureusement possible de tourner ces difficultés et nous verrons plus loin que grâce à l'action de la phlorizine sur le seuil du glucose, il devient possible d'effectuer l'étude du débit de cette substance.

Technique de dosage du glucose

Nous avons dosé le glucose dans l'urine et dans le sang en déféquant par le nitrate mercurique acide, puis en effectuant le dosage proprement dit par la méthode de Bertrand. Pour le plasma sanguin, nous avons effectué la désalbumination suivant l'excellente technique de Bierry et Portier (1).

1. *Méthode de dosage des hydrates de carbone dans le sang et les tissus*. (Biologie médicale, février 1914, pp. 65-71).

Voir également : A. Morel, *Précis de technique chimique à l'usage des laboratoires médicaux*, 1909, p. 337.

Le sang, dans nos expériences, était prélevé dans une veine chez l'homme, au cœur chez le chien, et reçu directement sur une pincée de fluorure. On agitait doucement pendant le recueil du sang. On centrifugeait aussitôt, le plasma contenant le sucre circulant était séparé rapidement des globules, et immédiatement soumis à l'action du réactif mercurique. Il s'écoulait à peine cinq à six minutes entre le prélèvement du sang et le mélange du plasma au nitrate de mercure. De cette façon nous nous sommes mis, nous semble-t-il, complètement à l'abri de la glycolyse, que le fluorure de sodium n'enraye pas toujours de façon complète ainsi que le montrent les quelques essais suivants :

1° *Expérience.*— On saigne un chien. Le sang est reçu dans une solution de fluorure (de concentration telle qu'après addition du sang la teneur en fluorure soit de 2 o/oo (1).

Le glucose est dosé aussitôt sur le plasma par la méthode de Bierry-Portier : Glucose o/oo . . . 0,935 gr.

Après vingt-quatre heures, on trouve . . . 0,630 gr.

2° *Expérience.*— Un chien est saigné et le sang reçu dans une solution de fluorure :

Teneur du plasma en glucose o/oo :

Au moment même du recueil 0,362 gr.

2 heures 1/4 après 0,364 —

24 heures après 0,369 —

1. Proportions indiquées par Arthus, *Sur le ferment glycolytique* (Mémoires de la Société de Biologie 1891, p. 65).

3° *Expérience.* — On recueille le sang d'un chien dans une solution de fluorure :

Teneur du plasma en glucose 0/00 :

Au moment même du recueil.....	0,435 gr.
5 heures après.....	0,100 —

4° *Expérience.* — Le sang d'un chien est recueilli sur du fluorure de sodium en poudre (proportion : 2 gr. par litre de sang).

Teneur du plasma en glucose 0/00 :

Au moment même du recueil.....	1,025 gr.
1 heure 1/2 après	1,08 —

On voit donc, étant donné l'inconstance des résultats, qu'il y a intérêt à laisser s'écouler le moins de temps possible entre le recueil du sang et le mélange du plasma avec le nitrate mercurique acide.

La technique de Bierry et Portier étant assez longue, nous avons essayé de simplifier le temps de la désalbumination. Nous avons employé pour cela l'acide métaphosphorique en solution fraîche à 30 0/0.

Le sang, sérum, ou plasma est additionné d'abord de huit à dix fois son volume d'eau, puis d'un volume d'acide métaphosphorique à 30 0/0 égal à celui de l'échantillon. On agite fortement, et on prélève par filtration une partie aliquote, sur laquelle on effectue après neutralisation le dosage par la technique de Bertrand, après réduction à 20 centimètres environ au bain-marie (1).

1. Nous avons vérifié que l'acide métaphosphorique est sans action sur le glucose :

Voici les résultats de quelques dosages effectués par cette méthode d'une part, et la méthode de Bierry et Portier d'autre part :

Nature des échantillons	Dosage par la méthode de Bierry-Portier	Désalbumination par l'acide métaphosphorique
1° Sérum de chien additionné de glucose.....	2,06 gr. p. 1000	2,063 gr. p. 1000
2° Sérum de chien additionné de glucose.....	2,07 —	2,073 —
3° Sérum frais de chien.....	1,06 —	1,057 —
4° Sérum humain additionné de glucose.....	5,00 —	4,80 —
5° Plasma de chien fluoruré.....	1,12 —	1,00 —

Le procédé de désalbumination par l'acide métaphosphorique peut donc être utilisé pour un dosage rapide.

Michaelis et Rona ont décrit des procédés de désalbumination très pratiques, qui reposent sur le pouvoir précipitant du kaolin et du fer colloïdal dialysé vis-à-vis des substances albuminoïdes. On obtient par ces procédés une désalbumination complète, le liquide obtenu par filtration ne donnant même pas la réaction du biuret (1).

Essai 1 : Une solution de glucose contient 1 gr. 59 par litre (dosage par le Bertrand).

Cette solution est mélangée à égal volume avec une solution d'acide métaphosphorique à 31 o/o : après trois heures de contact la teneur en glucose par litre est : 1 gr. 58.

Essai 2 : Une solution de glucose contient 2 gr. 07 par litre (dosage par le Bertrand). On la mélange à volume égal avec une solution d'acide métaphosphorique à 30 o/o : après trois heures de contact on trouve 2 gr. 10 de glucose par litre.

1. Michaelis et Rona, *Untersuchung über den Blutzucker* (Biochem Zeit. t. VII, 1908, p. 330).

Ces auteurs ont également décrit un procédé de désalbumination

Expériences concernant le débit du glucose de l'urine

On sait que si l'on injecte à un sujet de la phlorizine, du glucose ne tarde pas à apparaître dans ses urines. Le mécanisme de cette glycosurie a été des plus discutés : il nous paraît des plus simples. Si l'on admet en effet que le chiffre de 30/100 environ représente le seuil normal du glucose, toute glycosurie qui se produira avec une teneur du sang en glucose inférieure à ce taux est une glycosurie par abaissement du seuil : c'est une question de définition. Or sous l'action de la phlorizine le glucose apparaît dans l'urine pour des teneurs dans le sang bien inférieures au taux de 30/100.

Voici quelques exemples de ce fait :

par le mastic, peu employé (Michaelis et Rona, *Biochem. Zeit.*, t. V, 1907 p. 365).

Nous n'avons pas effectué de dosage proprement dit au moyen de ces méthodes. Nous nous proposons d'en reprendre l'étude et d'en étendre l'application au dosage d'autres substances que le glucose.

	Glycémie		Débit de glucose correspondant ramené à 24 heures
	—	—	—
Chien 40.	1,53 gr. p. 1000		62,89 gr.
	1,14 —		75,60
S.....	1,384 —		21,41
	1,216 —		21,54
	1,125 —		118,82
	1,10 —		106,48
Vel.....	1,34 —		76,46
Bard	0,84 —		142,00
	1,22 —		152,00
Saun.....	1,20 —		49,50
	1,24 —		82,29
	1,29 —		82,56
	1,18 —		50,60
Cassa.....	1,25 —		92,74
	1,21 —		116,87
Bouch.....	1,31 —		136,85
Chien 41..	1,22 —		49,03
Chien 42..	1,025 —		115,45

Dans certains de ces exemples on peut même voir, fait déjà connu, la glycémie diminuer sous l'influence d'injections répétées de phlorizine, avec des débits qui au contraire vont en croissant. La glycosurie se produit donc bien sous l'influence de la phlorizine pour des glycémies bien inférieures à 3 o/oo. D'après la définition que nous avons formulée plus haut, c'est donc une glycosurie par abaissement du seuil du glucose.

Par ailleurs nous pouvons supposer, d'après ce que nous a montré l'étude du débit des substances sans seuil d'excrétion, et de la glycérine, substance avec seuil, qu'il existe un rapport entre la teneur du plasma en glucose et le débit du glucose dans l'urine

et que ce rapport est constant : en résumé qu'il existe une constante glyco-sécrétoire.

Les notions acquises précédemment nous permettent encore de prévoir la forme que doit avoir cette constante glyco-sécrétoire. Nous avons vu en effet, qu'il y a intérêt à choisir, pour les concentrations étalons auxquelles sont recalculés les débits glycosiques observés, des valeurs isomoléculaires. Pour le glucose nous choisirons donc comme concentration étalon 75 p. 1000, isomoléculaire de la concentration de 25 p. 1000 adoptée comme étalon pour l'urée. Nous pouvons encore admettre, par hypothèse, toujours d'après les faits observés pour les autres substances, que la constante glyco-sécrétoire ainsi calculée est identique à la constante uréo-sécrétoire. Soit donc la constante glyco-sécrétoire :

$$\sqrt{\frac{\text{glycémie} - \text{seuil}}{D}} \times \sqrt{\frac{C}{75}}$$

identique par hypothèse à la constante uréo-sécrétoire. Il est aisé de voir que pour une même glycémie le débit recalculé à 75 p. 1000 sera d'autant plus grand que le seuil sera plus faible : lorsque le seuil sera nul le débit à 75 p. 1000 sera le plus fort débit que l'on puisse observer pour la glycémie donnée.

Ce raisonnement n'est évidemment valable que si la constante glyco-sécrétoire elle-même n'est pas modifiée sous l'influence de la phlorizine.

Comme, d'après ce que nous a montré l'étude du débit des diverses substances sécrétées par le rein, les constantes varient solidaiement, nous pouvons admettre par hypothèse encore, que la phlorizine est sans action sur la constante glyco-sécrétoire, si elle ne modifie pas la constante uréo-sécrétoire.

Or les quelques exemples suivants établissent bien qu'elle ne modifie pas cette dernière.

Voici d'abord quelques sujets auxquels, la constante uréo-sécrétoire aussitôt repérée, on injectait 2,5 centigrammes de phlorizine ; la constante était évaluée à nouveau dès que le glucose avait commencé à apparaître dans l'urine :

	VOLUME ramené à 24 heures	URÉE 0,00	URÉE ramenée à 24 heures	URÉE recalculée à 25 0/00 et 70 kilos	URÉE du sang	CONSTANTE urétique	GLUCOSE 0/00 dans l'urine
B... Avant Phloriz..... Après Phloriz.....	3.264 1.875	9,08 13,49	29,64 25,29	19,10 19,98	0,288 0,332	0,066 0,072	0 35,42
P... Avant Phloriz..... Après Phloriz.....	1.604 3.158	11,60 8,45	17,5 26,68	16,50 20,83	0,293 0,324	0,073 0,071	0 36,00
T... Avant Phloriz..... Après Phloriz.....	10.459 3.473	2,70 5,90	28,20 20,50	11,80 12,60	0,271 0,251	0,078 0,072	0 20,20
L... Avant Phloriz..... Après Phloriz.....	1.735 2.160	9,05 7,70	15,70 16,63	11,50 11,31	0,399 0,395	0,117 0,117	0 19,00
D... Avant Phloriz..... Après Phloriz.....	2.340 2.926	7,20 6,90	16,85 20,18	10,54 12,63	0,399 0,399	0,123 0,112	0 6,34
C... Avant Phloriz..... Après Phloriz.....	3.796 1.388	4,70 8,82	17,80 12,20	7,70 7,20	0,384 0,370	0,138 0,138	0 7,50

Voici maintenant quelques sujets qui ont reçu des doses considérables de phlorizine :

Noms	VOLUME ramené à 24 h.	Concentra- tion de l'urée 0/00 dans l'urine	Débit de l'urée ramené à 24 h.	Débit de l'urée recalculé à 25 p. 1000 et 70 kilos	Urée du sang	Constante uréo- sécrétoire	Glucose dans l'urine
<i>Bouch...</i> Avant.....phlorizine...	1,541	13,96 gr.	21,51	15,17 gr.	0,308	0,078	0
Après 52 cgr de.....	2,300	12,93	29,94	21,35	0,384	0,083	59,5
<i>S.....</i> Avant.....phlorizine...	0,858	25,00	22,45	25	0,325*	0,065	0
Après 5 cgr de.....	1,767	12,12	21,41	17,38	0,300	0,071	58,50
— 10 — de.....	1,782	12,09	21,54	17,44	0,300	0,071	50,85
— 27 — de.....	2,228	7,94	17,99	11,59	0,231	0,067	53,33
— 60 — de.....	1,594	9,96	15,87	11,66	0,227	0,066	66,80
<i>Bard...</i> Avant.....phlorizine...	3,465	9,58	33,19	20,51	0,378	0,083	41,00
Après 40 cgr de.....	3,497	10,34	36,16	23,21	0,378	0,077	43,47
<i>Saun....</i> Avant.....phlorizine...	1,125	16,39	18,44	25,43	0,481	0,095	44,00
Après 25 cgr de.....	1,143	13,49	15,41	19,13	0,415	0,095	72,00
— 40 — de.....	3,686	5,79	21,34	17,56	0,404	0,096	22,4
— 40 — de.....	1,607	9,93	15,95	17,16	0,381	0,092	31,5
<i>Gourt...</i> Avant..... phlorizine...	5,269	3,15	16,59	5,47	0,279	0,119	8,72
(diabétique) Après 10 cgr de.....	4,273	3,22	13,76	4,92	0,254	0,115	26,87
<i>Fril.....</i> Avant..... phlorizine...	3,360	13,28	44,62	22,75	0,526	0,110	64,81
(diabétique) Après 10 cgr de.....	4,860	9,51	46,22	19,94	0,491	0,110	81,2

Ces faits montrent donc d'une manière très nette que la phlorizine est sans action sur la constante uréo-sécrétoire. D'après l'hypothèse que nous avons faite plus haut (et que vérifient d'ailleurs les faits que nous exposons plus loin) de l'identité des constantes uréo et glyco-sécrétoires, nous sommes amenés à considérer que la phlorizine est également sans action sur la constante glyco-sécrétoire.

Ceci admis, si la glycosurie phlorizique résulte d'un abaissement du seuil du glucose, le plus fort débit que l'on devra observer dans l'urine, sera, pour une glycémie donnée, celui qui correspond à un seuil nul. En admettant que les constantes uréo et glyco-sécrétoires sont identiques nous pourrons écrire lorsque le seuil sera nul :

$$\frac{\text{Glycémie}}{\sqrt{\text{Débit à } 75 \text{ p. } 1.000}} \equiv \text{Constante uréo-sécrétoire.}$$

Le débit glycosique maximum que nous puissions observer est donc égal à :

$$\left(\frac{\text{glycémie}}{\text{Constante uréo-sécrétoire}} \right)^2$$

Nous nous sommes proposé, avec E. de Sa, de vérifier expérimentalement si les plus forts débits glycosiques que l'on peut observer sont ceux que l'on peut calculer d'après la glycémie et la constante uréo-sécrétoire, correspondant par suite à un seuil du glucose égal à zéro.

Voici les résultats de nos expériences :

1° *Chien n° 40* (Poids 12 kilos).

1° A 3 heures injection sous-cutanée de 5 centigrammes de phlorizine (solution à 5 0/00). Trois quarts d'heures après on commence le recueil d'urine et de sang (le sang est recueilli sur une pincée de fluorure et traité comme il est indiqué plus haut). En vingt-trois minutes on recueille 14 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à vingt-quatre heures est 0 l. 876. L'urée et le glucose sont dosés dans les échantillons :

<i>Urée :</i>	Concentration dans l'urine.....	15,8 gr.
	Débit uréique ramené à 24 heures....	13,83
	Débit uréique recalculé à 25 0/00 et	
	70 kilos.....	64,09
	Teneur du plasma en urée.....	0,173
	Contante uréo-sécrétoire.....	0,059

<i>Glucose :</i>	Concentration dans l'urine.....	71,8 gr.
	Débit glucosique ramené à 24 heures..	62,89
	Teneur du plasma en glucose.....	1,53
	Débit glucosique recalculé à 75 0/00 et	
	70 kilos.....	361,31
	Débit glucosique maximum calculé...	672,88

Excès sur le seuil du glucose déduit :

$$(\text{glycémie} - \text{seuil}) = 0,059 \times \sqrt{361,31} = 1,121.$$

$$\text{Seuil déduit} = 1,53 - 1,121 = 0,40.$$

2° Le lendemain, à 2 h. 30, injection sous-cutanée de 5 centigrammes de phlorizine.

2° Le lendemain à 2 h. 50, injection sous-cutanée de 5 centigrammes de phlorizine.

A 3 h. 10 on commence à recueillir l'urine. En trente minutes on recueille 31 cm³ 5 d'urine. Le volume ramené à vingt-quatre heures est : 1 l. 512.

<i>Urée :</i>	Concentration dans l'urine.....	11,00 gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	16,60
	Débit recalculé à 25 0/00 et 70 kilos.	64,06
	Teneur du plasma en urée.....	0,468
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,059

<i>Glucose :</i>	Concentration dans l'urine.....	50 gr.
	Débit glycosique recalculé à 24 heures.	75,60
	Teneur du plasma en glucose.....	1,14
	Débit glycosique recalculé à 75 0/00 et 70 kilos.....	359,93
	Débit glycosique maximum calculé...	373,26

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,059 \times \sqrt{359,73} = 1,12.$$

$$\text{Seuil déduit} = 1,14 - 1,12 = 0,02.$$

Dans cette expérience, le débit maximum a presque été atteint et le seuil presque annulé.

II^e S... (Poids 60 kilos).

I^{re} EXPÉRIENCE

A 3 h. 25 injection sous-cutanée de 2,5 ctg. de phlorizine.

A 3 h. 50 — 2,5 —

A 3 h. 54 on commence à recueillir l'urine. En trente-trois minutes on recueille 40 cm³ 5 d'urine. Le volume ramené à vingt-quatre heures est : 1 l. 767.

<i>Urée :</i>	Concentration dans l'urine.....	12,12 gr.
	Débit uréique ramené à 24 heures....	21,41
	Débit recalculé à 25 0/00 et 70 kilos.	17,38
	Teneur du plasma en urée.....	0,30
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,071

<i>Glucose :</i>	Concentration dans l'urine.....	58,50 gr.
	Débit glycosique ramené à 24 heures.	103,37
	Teneur du plasma en glucose.....	1,38
	Débit glycosique recalculé à 75 0/00 et 70 kilos.....	106,38
	Débit glycosique maximum calculé....	366,72

Excès sur le seuil du glucose (glycémie-seuil) = 0,73.

Seuil déduit = 1,38 — 0,73 = 0,65.

A 4 h. 45. Nouvelle injection sous-cutanée de 5 centigrammes de phlorizine, on commence à recueillir les urines à 4 h. 54. On obtient 49 cmc. 5 d'urine en quarante minutes.

Le volume ramené à vingt-quatre heures est 1 l. 782.

<i>Urée :</i>	Concentration dans l'urine.....	12,09 gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	21,54
	Débit recalculé à 25 0/00 et 70 kilos.	17,44
	Teneur du plasma en urée.....	0,30
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,072

<i>Glucose :</i>	Concentration dans l'urine.....	50,85 gr.
	Débit glycosique ramené à 24 heures..	90,61
	Teneur du plasma en glucose.....	1,21
	Débit glycosique recalculé à 75 0/00 et	
	70 kilos.....	87,03
	Débit glycosique maximum calculé....	282,24

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,072 \times \sqrt{87,03} = 0,672.$$

Seuil déduit = 1,21 — 0,67 = 0,54.

2^e EXPÉRIENCE

Quelques jours après.

A 11 h. 45 injection sous-cutanée de 12,5 ctg. de phlorizine.

A 12 h. — 15,0 —

Quantité totale de phlorizine injectée ; 27,5 centigrammes.

De 12 h. 10 à 12 h. 31 on recueille 32 cm³ 5 d'urine. Le volume ramené à vingt-quatre heures est donc : 2 l. 228.

<i>Urée :</i>	Concentration dans l'urine.....	7,94 gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	17,69
	Débit recalculé à 25 0/00 et 70 kilos....	11,59
	Teneur du plasma en urée.....	0,231
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,067

<i>Glucose</i> : Concentration dans l'urine.....	53,33 gr.
Débit glycosique ramené à 24 heures...	118,82
Teneur du plasma en glucose.....	1,12
<i>Débit glycosique recalculé à 75 o/oo et</i> <i>70 kilos.....</i>	116,82
<i>Débit glycosique maximum calculé.....</i>	279,22

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,067 \times \sqrt{116,82} = 0,72.$$

$$\text{Seuil déduit} = 1,12 - 0,72 = 0,40.$$

3^e EXPÉRIENCE

Cinq jours après la précédente.

A 7 h. 12 injection de 15 ctg. de phlorizine sous la peau.

7 h. 25	—	15	—	—
7 h. 40	—	15	—	—
7 h. 55	—	15	—	—

Ces injections sont faites en des points différents.

Quantité totale de phlorizine injectée: 60 centigrammes.

L'urine est recueillie de 8 h. 03 à 8 h. 31. On obtient 31 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures : 1 l. 594.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	9,96 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	15,87
Débit recalculé à 25 o/oo et 70 kilos.....	11,66
Teneur du plasma en urée.....	0,227
<i>Constante uréo-sécrétoire.....</i>	0,066

<i>Glucose</i> : Concentration dans l'urine.....	66,80
Débit glycosique ramené à 24 heures...	106,48
Teneur du plasma en glucose.....	1,10
<i>Débit glycosique recalculé à 75 o/oo et</i> <i>70 kilos.....</i>	117,33
<i>Débit glycosique maximum calculé....</i>	277,55

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,066 \times \sqrt{117,33} = 0,713.$$

$$\text{Seuil déduit} : 1,10 - 0,71 = 0,39.$$

3^e Velp... (Poids 60 kilos).

A 6 h. 50 matin, injection sous-cutanée de 10 ctg. de phlorizine.

A 7 h. 30 matin, injection sous-cutanée de 7,5 de phlorizine.

Quantité totale de phlorizine injectée : 17,5 ctg.

De 7 h. 44 à 8 h. 04, on recueille 20 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à 24 heures est de 1 l. 440.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	12,15 gr.
Débit uréique ramené à 24 heures.....	17,49
Débit recalculé à 25 0/00 et 70 kilos.....	14,19
Teneur du plasma en urée.....	0,34
Constante uréo-sécrétoire.....	0,090

<i>Glucose</i> : Concentration dans l'urine.....	53,1 gr.
Débit glycosique ramené à 24 heures..	76,46
Teneur du plasma en glucose.....	1,34
Débit glycosique recalculé à 75 0/00 et 70 kilos.....	74,98
Débit glycosique maximum calculé....	221,41

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,090 \times \sqrt{74,98} = 0,78.$$

$$\text{Seuil déduit} : = 1,34 - 0,78 = 0,56.$$

4^e Bard... (Poids 70 kilos).

1^o A 10 h. 34 inject. sous-cutanée de 10 ctg. de phlorizine

10 h. 44	—	10	—
10 h. 54	—	10	—
11 h. 04	—	10	—

De 11 h. 14 à 11 h. 30 on recueille : 38 cm³ 5 d'urine. Le volume d'urine ramené à 24 heures est de 3 l. 465.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	9,58 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	33,19
Débit recalculé à 25 0/00.....	21,51
Teneur du plasma en urée.....	0,378
Constante uréo-sécrétoire.....	0,083

<i>Glucose</i> : Concentration dans l'urine.....	41,0 gr.
Débit glycosique ramené à 24 heures...	142,0
Teneur du plasma en glucose.....	0,84
Débit glycosique recalculé à 75 o/oo...	105,0
Débit glycosique maximum calculé.....	102,01

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,083 \times \sqrt{105,0} = 0,85.$$

Seuil déduit = 0.

Dans cette expérience le débit maximum calculé a donc été atteint et le seuil a été amené à 0.

2° Le lendemain :

A 10 h. 45	injection de 12,5 ctg. de phlorizine sous la peau.
10 h. 55	— 12,5 — —
11 h. 05	— 12,5 — —
11 h. 15	— 12,5 — —

Quantité totale de phlorizine injectée : 50 centigrammes.

De 11 h. 45 à 12 h. 20 on recueille 85 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à 24 heures est de : 3 l. 497.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine.....	10,34 gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	36,16
	Débit recalculé à 25 o/oo.....	23,21
	Teneur du plasma en urée.....	0,378
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,077

<i>Glucose</i> :	Concentration dans l'urine.....	43,47 gr.
	Débit glycosique ramené à 24 heures...	152,01
	Teneur du plasma en glucose.....	1,22
	Débit glycosique recalculé à 75 o/oo....	115,6
	Débit glycosique maximum calculé.....	251,22

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,077 \times \sqrt{115,6} = 0,89.$$

Seuil déduit : = 1,22 — 0,83 = 0,39.

5° Saun... (Poids 41 kilos).

1^{re} EXPÉRIENCE

A 9 h. 45 injection de 7,5 centg. de phlorizine sous-cutanée.

10 h. 05	—	7,5	—	—
10 h. 25	—	7,5	—	—

H. Chabanier

Quantité totale de phlorizine injectée = 22,5 centig.

a) De 10 h. 25 à 10 h. 40, on recueille l'urine :

Concentration du glucose dans l'urine : 28 grammes p. 1000.

Débit glycosique ramené à 24 heures : 40 gr. 46

b) De 10 h. 40 à 11 h. 10, on recueille 30 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à 24 heures = 1 l. 440.

Glucose 0/00 dans l'urine..... 62,0 gr.

Débit glycosique ramené à 24 heures..... 89,28

Débit glycosique recalculé à 75 0/00 et 70 kilos. 138,67

Le débit dans ce recueil a donc été très voisin du débit maximum calculé d'après la glycémie correspondante pour le recueil *d*, et qui est de 159,50. En admettant que la glycémie ne se soit pas sensiblement modifiée entre le recueil *b* et le recueil *d*, on voit donc que l'on peut admettre que l'on a observé au cours du recueil *b*, un seuil de 0,08, c'est-à-dire très voisin de zéro.

c) De 11 h. 10 à 11 h. 40 minutes on recueille 32 centimètres cubes d'urine.

Glucose 0/00 dans l'urine..... 52,0 gr.

Débit ramené à 24 heures..... 79,35

d) De 11 h. 40 à 12 h. 12 minutes on recueille 25 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à 24 heures est = 1,125 litre.

On recueille du sang sur fluorure.

Urée : Concentration dans l'urine..... 16,39 gr.

Débit ramené à 24 heures..... 18,44

Débit ramené à 25 0/00 et 70 kilos... 25,43

Teneur du plasma en urée..... 0,481

Constante uréo-sécrétoire..... 0,095

Glucose : Concentration dans l'urine..... 44,0 gr.

Débit ramené à 24 heures..... 49,95

Teneur du plasma en glucose..... 1,20

Débit glycosique recalculé à 75 0/00

et 70 kilos..... 64,60

Débit glycosique maximum calculé.. 159,5

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,095 \times \sqrt{64,60} = 0,76.$$

$$\text{Seuil déduit} : = 1,20 - 0,76 = 0,44.$$

c) De 12 h. 12 à 1 heure soir, on recueille 32 centimètres cubes d'urine.

Glucose o/oo dans l'urine..... 41 gr.

Débit ramené à 24 heures..... 42,24

Dans cette première expérience, nous avons donc fait le prélèvement simultané de sang et d'urine trop tardivement, à une époque où le seuil sensiblement nul environ 45 minutes auparavant, s'était déjà relevé.

2° EXPÉRIENCE.

8 h. 05 injection sous-cutanée de 12,5 centg. de phlorizine.

8 h. 25 — 15,0 —

8 h. 45 — 12,5 —

Quantité totale de phlorizine injectée : 40 centigrammes.

a) De 8 h. 20 à 8 h. 56 on recueille 31 centimètres cubes d'urine.

Concentration du glucose dans l'urine..... 58 gr.

Débit glycosique ramené à 24 heures..... 71,92

b) De 8 h. 56 à 9 h. 30 minutes, on recueille 27 centimètres cubes d'urine.

Le volume ramené à 24 heures est : 1,143 litre.

Du sang est recueilli sur du fluorure.

Urée: Concentration dans l'urine..... 13,49

Débit ramené à 24 heures..... 15,41

Débit recalculé à 25 o/oo et 70 kilos.. 19,31

Teneur du plasma en urée..... 0,415

Constante uréo-sécrétoire..... 0,095

<i>Glucose</i> : Concentration dans l'urine.....	75,0	gr.
Débit glycosique ramené à 24 heures..	85,72	
Teneur du plasma en glucose.....	1,24	
Débit glycosique recalculé à 75 o/oo		
et 70 kilos.....	146,35	
Débit maximum calculé.....	170,30	

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,095 \times \sqrt{136,35} = 1,15.$$

$$\text{Seuil déduit} = 1,24 - 1,15 = 0,09.$$

Dans cette expérience on a donc obtenu un débit voisin du débit maximum calculé et le seuil a été abaissé à quelques centigrammes.

3^e EXPÉRIENCE

A 7 h. 55 injection sous-cutanée de 12,5 ctg. de phorizine.

8 h. 15 — 15,0 —

8 h. 35 — 12,5 —

Quantité totale injectée : 40 centigrammes

De 8 h. 15 à 8 h. 30 minutes ingestion de 400 grammes d'eau.

De 8 h. 50 à 9 h. 15 minutes on recueille 64 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à 24 heures est : 3,686 litres.

On recueille simultanément du sang sur fluorure.

<i>Urée</i> :	Concentration de l'urée dans l'urine...	5,79	gr.
	Débit uréique ramené à 24 heures....	21,34	
	Débit recalculé à 25 o/oo et 70 kilos..	17,56	
	Teneur du plasma en urée.....	0,404	
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,095	

<i>Glucose</i> :	Concentration dans l'urine.....	22,40	gr.
	Débit glycosique ramené à 24 heures..	82,50	
	Teneur du plasma en glucose.....	1,29	
	Débit glycosique recalculé à 75 o/oo		
	et 70 k.....	77,14	
	Débit maximum calculé.....	184,14	

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,095 \times \sqrt{77,14} = 0,83.$$

$$\text{Seuil déduit} = 1,29 - 0,83 = 0,46.$$

4^e.-EXPÉRIENCE

A 8 h. 30 ingestion de 600 grammes d'eau.

A 8 h. 45 injection sous-cutanée de 11 ctg. de phlorizine.

A 9 h. 00 — — 11 —

A 9 h. 15 — — 11 —

A 9 h. 30 — — 11 —

Quantité totale de phlorizine injectée : 44 centigrammes.

De 9 h. 45 à 10 h. 30 on recueille 50 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à 24 heures est 1,60 litre. Le sang est recueilli simultanément sur fluorure.

<i>Urée :</i>	Concentration dans l'urine.....	9,93 gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	15,95
	Débit recalculé à 25 0/00 et 70 k.....	17,16
	Teneur du plasma en urée.....	0,381
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,092

<i>Glucose :</i>	Concentration dans l'urine.....	31,50
	Débit glycosique ramené à 24 heures...	50,60
	Teneur du plasma en glucose.....	1,18
	Débit glycosique recalculé à 75 0/00 et	
	70 k.....	55,98
	Débit maximum calculé.....	164,55

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,092 \times \sqrt{55,98} = 0,68.$$

$$\text{Seuil déduit} = 1,18 - 0,68 = 0,50.$$

Dans ces deux dernières expériences le seuil s'est donc peu abaissé malgré la dose élevée de phlorizine injectée. Il est possible que l'ingestion d'eau en soit

la cause. Nous reviendrons sur ce fait ultérieurement.

6° *Cassa...* (Poids 65 kilos).

1^{re} EXPÉRIENCE

A 9 h.	injection sous-cutanée de 10 ctg. de phlorizine.		
A 9 h. 20	—	10	—
A 9 h. 40	—	10	—
A 10 h.	—	10	—

Quantité totale de phlorizine injectée : 40 centigrammes.

De 10 h. 15 à 10 h. 45 on recueille 49 centimètres cubes d'urine. Le volume d'urine ramené à 24 heures est : 2,352 litres.

On recueille simultanément du sang sur fluorure.

<i>Urée :</i>	Concentration de l'urée dans l'urine..	6,45	gr.
	Débit uréique ramené à 24 heures....	15,26	
	Débit recalculé à 25 0/00 et 50 k.....	8,31	
	Teneur du plasma en urée.....	0,371	
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,129	
<i>Glucose :</i>	Concentration dans l'urine.....	39,43	gr
	Débit glycosique ramené à 24 heures..	92,74	
	Teneur du plasma en glucose.....	1,25	
	Débit glycosique recalculé à 75 0/00 et 50 k.....	72,42	
	Débit maximum calculé.....	93,70	

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,129 \times \sqrt{72,42} = 1,097.$$

$$\text{Seuil déduit : } 1,25 - 1,097 = 0,15.$$

2^e EXPÉRIENCE

A 8 h. 40	injection sous-cutanée de 22,5 ctg. de phlorizine.		
A 9 h.	—	22,5	—
A 9 h. 35	—	16,5	—

Quantité totale de phlorizine injectée = 61,5 centigrammes.

De 9 h. 55 à 10 h. 30 on recueille 55 centimètres cubes

d'urine. Le volume ramené à 24 heures est : 2,264 litres. Du sang est recueilli sur fluorure.

<i>Urée:</i>	Concentration dans l'urine.....	8,59	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	19,45	
	Débit recalculé à 25 0/00 et 70 k.....	12,27	
	Teneur du plasma en urée.....	0,39	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,111	
<i>Glucose:</i>	Concentration dans l'urine.....	52,0	gr.
	Débit glycosique ramené à 24 heures.	117,73	
	Teneur du plasma en glucose.....	1,20	
	<i>Débit glycosique recalculé à 75 0/00</i> <i>et 70 k.....</i>	105,68	
	<i>Débit maximum calculé.....</i>	116,85	

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,111 \times \sqrt{105,68} = 1,14.$$

$$\text{Seuil déduit : } 1,20 - 1,14 = 0,06.$$

Dans ces deux expériences, surtout dans la seconde, le débit de glucose observé à été très voisin du débit maximum calculé, et le seuil très voisin de zéro.

7° *Bouch...* (Poids 70 kilos).

A 3 h. 15, injection sous-cutanée de 22,5 ctg. de phlorizine.

— 3 h. 40 — 15,0 —

— 4 h. — 22,5 —

Quantité totale de phlorizine injectée: 60,0 centigrammes.

De 4 h. 25 à 4 h. 56 on recueille 49,5 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à 24 heures est 2,3 litres. Le sang est recueilli simultanément sur fluorure.

<i>Urée</i>	: Concentration dans l'urine.....	12,93	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	29,74	
	Débit recalculé à 25 0/00.....	21,35	
	Teneur du plasma en urée.....	0,384	
	<i>Constante uréo-sécrétoire.....</i>	0,083	

<i>Glucose</i> : Concentration dans l'urine.....	59,5	gr.
Débit ramené à 24 heures.....	136,85	
Teneur du plasma en glucose.....	1,30	
Débit glycosique recalculé à 75 o/oo...	121,95	
Débit maximum calculé.....	245,23	

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,083 \times \sqrt{121,95} = 0,92.$$

$$\text{Seuil déduit} = 1,30 - 0,92 = 0,38.$$

8° *Chien noir n° 41* (Poids: 10 kilos).

A 3 h. 45, injection sous-cutanée de 60 centigrammes de phlorizine dans 120 centimètres cubes d'eau, en des points différents de l'abdomen.

De 5 h. 38 à 5 h. 50, on recueille 10 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à 24 heures est de 1,2 litre. Du sang prélevé dans l'artère fémorale est recueilli sur fluorure.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	4,23	gr.
Débit ramené à 24 heures.....	5,08	
Débit recalculé à 25 o/oo et 70 kilos....	14,62	
Teneur du plasma en urée.....	0,249	
Constante uréo-sécrétoire.....	0,065	

<i>Glucose</i> : Concentration dans l'urine.....	40,86	gr.
Débit ramené à 24 heures.....	49,03	
Teneur du plasma en glucose.....	1,20	
Débit recalculé à 75 o/oo et 70 kilos...	253,36	
Débit maximum calculé.....	340,77	

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,065 \times \sqrt{253,36} = 1,034.$$

$$\text{Seuil déduit} = 1,20 - 1,034 = 0,166.$$

9° *Chien n° 42* (Poids: 20 kilos).

A 4 heures, injection dans la veine saphène gauche de 2 grammes de phlorizine dilués dans 100 centimètres cubes

de sérum artificiel additionné de Co^3Na^2 dans la proportion de 3 grammes 0/00 environ.

De 5 h. 40 à 5 h. 51, on recueille 11 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à 24 heures est donc de 1,44 litre. Du sang prélevé simultanément à la carotide est recueilli sur fluorure.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	7,17 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	10,32
Débit recalculé à 25 0/00 et 70 kilos....	19,29
Teneur du plasma en urée.....	0,22
<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,050
<i>Glucose</i> : Concentration dans l'urine.....	80,18 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	115,45
Teneur du plasma en glucose.....	1,025
<i>Débit glycosique recalculé à 75 0/00 et</i>	
<i>70 kilos.....</i>	417,30
<i>Débit maximum calculé.....</i>	420,25

Excès sur le seuil du glucose :

$$(\text{glycémie-seuil}) = 0,050 \times \sqrt{417,30} = 1,02.$$

$$\text{Seuil déduit} = 1,025 - 1,02 = 0,$$

Dans cette expérience, le débit maximum de glucose prévu a donc été observé et le seuil amené à 0.

Voici mainteoant, 2 diabétiques chez lesquels le seuil a été repéré avant l'injection de phlorizine.

10° *Gourt...* (Poids : 70 kilos).

1) De 2 h. 21 à 3 h. 08, on recueille 172 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à 24 heures est : 5,269 litres. Du sang est prélevé sur fluorure.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	3,15 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	16,59
Débit recalculé à 25 0/00.....	5,47
Teneur du plasma en urée.....	0,279
<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,119

<i>Glucose</i> : Concentration dans l'urine.....	8,72 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	45,94
Débit recalculé à 75 0/00.....	15,64
Teneur du plasma en glucose.....	3,583

Excès sur le seuil correspondant au débit observé :

$$= 0,119 \times \sqrt{15,64} = 0,470.$$

Seuil déduit (glycémie-excès) = 3,583 — 0,470 = 3,113 grammes.

2) On injecte aussitôt après la fin du recueil d'urine 5 centigrammes de phlorizine. Nouvelle injection de 5 centigrammes à 3 h. 45.

Quantité totale de phlorizine injectée = 10 centigrammes.

De 4 h. 09 à 4 h. 40, on recueille 92 centimètres cubes d'urine. Le volume ramené à 24 heures est : 4,273 litres. Du sang est recueilli simultanément sur fluorure.

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	3,22 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	13,76
Débit recalculé à 25 0/00.....	4,92
Teneur du plasma en urée.....	0,254
Constante uréo-sécrétoire.....	0,115

<i>Glucose</i> : Concentration dans l'urine.....	26,87 gr.
Débit ramené à 24 heures.....	114,81
Teneur du plasma en glucose.....	2,922
Débit glycosique recalculé à 75 0/00...	68,67
Débit glycosique maximum calculé.....	645,16

Excès sur le seuil d'après le débit observé :

$$= 0,115 \times \sqrt{68,67} = 0,952.$$

Seuil déduit = 2,922 — 0,952 = 1,97 grammes.

10° *Fri...* (Poids 100 kilos).

1° De 9 h. 07 à 9 h. 40, on recueille l'urine et le sang. Le volume ramené à 24 heures est 3,36 litres.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine.....	13,28	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	44,62	
	Débit recalculé à 25 0/00 et 70 kilos.....	22,75	
	Teneur du plasma en urée.....	0,526	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,110	
<i>Glucose</i> :	Concentration dans l'urine.....	64,81	gr.
	Débit uréique ramené à 24 heures.....	217,76	
	Débit recalculé à 75 0/00 et 70 kilos.....	141,69	
	Teneur du plasma en glucose.....	3,97	

Excès sur le seuil correspondant au débit observé :

$$= 0,110 \times \sqrt{141,69} = 1,309.$$

Seuil déduit (glycémie-excès) = 3,97 — 1,309 = 2,65 gr.

2° On injecte aussitôt après la fin du recueil d'urine 30 centigrammes de phloriziné. A 10 h. 30, nouvelle injection sous-cutanée de 20 centigrammes de phlorizine.

Quantité totale de phlorizine injectée = 50 centigrammes.

De 10 h. 50 à 11 h. 30, on recueille l'urine et le sang. Le volume ramené à 24 heures est 4,86 litres.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine.....	9,51	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	46,22	
	Débit recalculé à 25 0/00 et 70 kilos.....	19,44	
	Teneur du plasma en urée.....	0,491	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,110	

<i>Glucose</i> :	Concentration dans l'urine.....	81,2	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	394,63	
	Teneur du plasma en glucose.....	2,14	
	<i>Débit glycosique recalculé à 75 0/00 et</i>		
	<i>70 kilos</i>	287,41	
	<i>Débit glycosique maximum calculé</i>	378,30	

Excès sur le seuil d'après le débit observé :

$$= 0,110 \times \sqrt{287,41} = 1,87.$$

Seuil déduit = 2,14 — 1,87 = 0,27 grammes.

Les expériences qui viennent d'être exposées mon-

trent donc que les plus grands débits qu'il soit donné d'observer sont ceux qu'il est possible de prévoir par le calcul d'après la teneur du plasma en glucose d'une part, et d'après la constante uréo-sécrétoire d'autre part. Dans aucune de nos expériences le débit trouvé n'a été supérieur au chiffre que l'on pouvait ainsi présumer.

Les faits légitiment donc la série des hypothèses que nous avons émises plus haut, et il nous semble permis de conclure :

que la glycosurie phlorizique est bien une glycosurie par abaissement du seuil,

qu'il existe une constante glyco-sécrétoire, qui doit être calculée en prenant comme concentration étalon la concentration de 55 0/00, isotonique de la concentration de 25 0/00 choisie comme étalon pour l'urée, toute autre concentration rendant impossible l'interprétation des résultats ;

enfin que la constante glyco-sécrétoire est identique à la constante uréo-sécrétoire.

Le glucose suit donc les mêmes lois de sécrétion que l'urée, lois que nous avons vues être communes aux substances sans seuil, et, parmi les substances avec seuil, à la glycérine.

III. — ÉTUDE DU DÉBIT DU CHLORE DANS L'URINE

L'étude du débit du chlore présente des difficultés qui ne peuvent être éludées aussi facilement que pour la glycérine et le glucose. Le seuil du chlore est en effet très élevé, (plusieurs grammes), il ne saurait donc être considéré comme négligeable, ce qui était le cas du seuil de la glycérine.

Par ailleurs, il n'existe pas de substance qui permette d'annuler le seuil du chlore comme la phlorizine annule le seuil du glucose. La théobromine, ainsi que nous le verrons ultérieurement, abaisse bien le seuil du chlore, mais de 10 à 20 o/o au plus de sa valeur. Enfin le seuil du chlore est mobile, au moins chez le plus grand nombre des sujets, sous l'influence d'un certain nombre de facteurs que nous exposerons en faisant l'étude du seuil de cette substance et parmi lesquels on peut citer précisément les variations du débit chloré.

L'étude expérimentale du débit du chlore serait donc impossible, si, par une circonstance heureuse il n'existait des sujets chez lesquels le seuil du chlore varie très peu et peut être considéré comme sensiblement constant. Chez de semblables sujets, le seuil étant fixe, il devient possible d'étudier le rapport du

chlore du sang (plus exactement, de l'excès du chlore sur le seuil : chlorémie—seuil) et du débit du chlore dans l'urine, en d'autres termes la constante chlorosécrétoire.

Technique de dosage du chlore

1° Dosage du chlore dans l'urine.

Le chlore a été dosé dans l'urine par la méthode de Charpentier-Volhard.

2° Dosage du chlore dans le sérum ou le plasma sanguin

Le chlore doit être dosé dans la partie liquide du sang, sérum ou plasma ; c'est en effet la teneur en chlore de la partie liquide du sang qui commande la sécrétion chlorée. Le sang aussitôt après son recueil est donc soit centrifugé, — et le dosage du chlore effectué sur le plasma, — soit disposé dans un flacon que l'on bouche immédiatement afin d'éviter l'évaporation de l'eau du sang. Au bout de une heure à deux heures il est possible, si l'on a recueilli environ 50 centimètres cubes de sang, de prélever 10 centimètres cubes de sérum, quantité suffisante pour le dosage du chlore.

Nous avons dosé le chlore par la technique indiquée par Ambard et A. Weill, qui combine la défé-

cation par le procédé de Denigès avec la méthode générale de dosage de Charpentier-Volhard.

En voici le manuel opératoire :

Dix centimètres cubes de sérum mis dans un vase à précipité sont additionnés de 200 centimètres cubes environ d'eau distillée et de 15 centimètres cubes d'une solution saturée de permanganate de potassium. On chauffe le mélange jusqu'à disparition de la couleur rouge du permanganate. On refroidit, on ajoute environ 250 centimètres cubes d'eau, puis 10 centimètres cubes d'acide azotique et l'on ramène le tout à un volume de 500 centimètres cubes. On agite, puis on filtre sur papier ordinaire ; on obtient ainsi un liquide incolore et limpide dont on prélève exactement 400 centimètres cubes. A ce filtrat, on ajoute, selon la teneur probable du sang en chlore, 50, 55 ou 60 centimètres cubes d'une solution d'azotate d'argent à 2,906 p. 1000, 5 centimètres cubes d'une solution saturée d'alun de fer, et 10 centimètres cubes d'acide azotique, puis l'on complète le tout à 500 centimètres cubes. Après agitation, on filtre à plusieurs reprises sur coton de verre jusqu'à obtention d'un liquide presque limpide. La titration se fait ensuite selon la technique de Charpentier-Volhard.

Les résultats obtenus par cette méthode concordent avec ceux du dosage du chlore par pesée. Nous avons effectué plusieurs dosages de contrôle sur divers sérums et les résultats obtenus concordaient à 2 et 3 centigrammes près. Le sérum contenant

environ 3 gr. 60 p. 1000 de chlore et les globules environ 1 gr. 20 p. 1000, on peut prévoir que, si on laisse le sérum au contact des globules, le chlore du sérum va diffuser vers ces derniers. Nous avons recherché l'ordre de grandeur de ce phénomène et la rapidité avec laquelle il se produit.

Voici le résultat des expériences que nous avons effectuées à ce sujet avec Joachimmides :

Numéros des sangs	Temps écoulé depuis le recueil du sang	Chlore p. 1000 du sérum	Différence avec la teneur au premier dosage
I	2 h. 30'	3,41 gr.	»
	4 h. 30'	3,40	0,01 gr.
	6 h. 30'	3,39	0,02
	16 h.	3,36	0,05
	20 h.	3,34	0,07
II	2 h.	3,62	»
	16 h.	3,61	0,01
	22 h.	3,59	0,03
	42 h.	3,57	0,05
	76 h.	3,46	0,16
III	1 h. 30'	3,75	»
	24 h.	3,69	0,06
	48 h.	3,66	0,09
IV	31 h.	3,66	»
	52 h.	3,64	0,02
	70 h.	3,62	0,04
	99 h.	3,61	0,05

La teneur en chlore du sérum laissé au contact des globules varie donc assez lentement et on peut considérer qu'en prélevant le sérum deux à trois heures après le recueil du sang, la teneur en chlore ne diffère pas de plus de 1 à 2 centigrammes de la

teneur en chlore du plasma au moment où le sang a été recueilli.

Expériences concernant le débit du chlore dans l'urine. — Existence d'une constante chloro-sécrétoire.

Nous allons admettre provisoirement que la forme de la constante chloro-sécrétoire est la suivante :

$$\frac{\text{chlorémie} - \text{seuil}}{\sqrt{D \text{ à } 14,79 \text{ o/oo}}} = \text{Constante},$$

et que cette constante, dans laquelle le débit est recalculé pour une concentration de 14,79 p. 1000, isotonique de 25 p. 1000 choisie pour l'urée, est identique à la constante uréo-sécrétoire, généralisant ce que nous avons observé concernant d'autres substances.

Dans une première expérience, nous calculerons le seuil d'un sujet en fonction du débit chloré recalculé à 14,79 p. 1000 et de la constante chloro-sécrétoire que nous avons admis être égale à la constante uréo-sécrétoire : le seuil cherché est donc donné par l'égalité suivante :

$$\text{Seuil} = \text{chl.} (1) - \text{const. uréo-sécrét.} \times \sqrt{D \text{ à } 14,79 \text{ o/oo}}.$$

On fera ensuite, au même sujet, une série de prélèvements en cherchant à obtenir des concentrations et des débits de chlore différents dans l'urine. On calculera le débit de chlore à 14,79 p. 1000 dans

chacune de ces expériences ; on en déduira l'excès du chlore du sang sur le seuil :

$$\text{Excès sur le seuil} \equiv \text{chlorémie} - \text{seuil} = \text{constante} \\ \text{uréo-sécrétoire} \times \sqrt{D} \text{ à } 14,79 \text{ o/oo.}$$

L'excès sur le seuil nous permet de calculer la teneur en chlore qui doit correspondre au débit chloré observé : la chlorémie est en effet égale à : seuil trouvé dans le premier essai + excès sur le seuil.

Si, chez le sujet en question, le seuil du chlore a réellement été fixe au cours de ces diverses expériences et si les constantes uréo et chloro-sécrétoires sont bien identiques, la teneur du sérum en chlore fournie par l'analyse doit être égale à la teneur calculée.

Voici plusieurs expériences effectuées sur des sujets à seuil fixe ; dans ces expériences nous avons pris comme concentration du chlore dans le sérum et dans l'urine non les valeurs fournies par l'analyse, mais ces mêmes valeurs multipliées par 0,85. On sait, en effet, que seulement 0,85 du chlore du chlorure de sodium (qui renferme le chlore du sérum et l'urine) est à l'état d'ion, au taux où le sel marin se trouve dans ces deux humeurs, taux qui est de l'ordre de grandeur du 1/10 de molécule (1).

Ambard et A. Weill ont trouvé les résultats suivants chez un sujet dont la constante uréo-sécré-

1. Voir A. Hollard, *la Théorie des ions et l'électrolyse*, 2^e édition, 1912 p. 17.

toire était de 0,073 et chez lequel ils ont réalisé des débits de chlore différents.

Volume des urines ramené à 24 h.	Cl. o/oo dans l'urine	Cl à l'état d'ions o/oo	Débit du Cl ionisé	Débit du Cl dissocié recalculé à 14,79 o/oo	Cl o/oo du sérum	Cl du sérum à l'état d'ions o/oo	EXCÈS Calculé	Seuil
1) 0,48	1,05	0,89	0,427	0,1045	3,44	2,92	0,02	2,90
						Excès calculé	Chlorémie calculée d'après le seuil du n°1	Chlorémie trouvée (ions)
2) 0,947	3,70	3,14	2,973	1,488	3,55	0,088	2,99	3,01
3) 0,959	6,61	5,618	5,387	3,338	3,61	0,133	3,03	3,06
4) 1,08	9,46	8,04	8,68	6,408	3,70	0,185	3,08	3,14
5) 1,71	10,25	8,72	14,90	11,45	3,78	0,26	3,16	3,21

La différence entre la chlorémie prévue et la chlorémie trouvée ne dépasse donc pas 2 p. 100. On peut donc admettre d'une part, que le seuil du chlore de ce sujet est fixe, d'autre part qu'il existe une constante chloro-sécrétoire et qu'elle est identique à la constante uréo-sécrétoire.

Un an après Ambard et A. Weill, nous avons pu expérimenter sur le même sujet et nous avons trouvé des résultats analogues :

K uréo- sécrétoire	Volume urines 24 h	Cl o/oo urine	Cl à l'état d'ions	Débit du Cl ionisé	Débit du Cl ionisé recalculé à 14,79	Cl o/oo du sérum	Excès cal- culés	Chlorémie calculé d'après le seuil de l'exp. précédén.	Chlorémie trouvée (ions)
1) 0,076	1,053	6,675	5,67	5,97	3,699	3,65	0,15	3,05	3,10
2) 0,076	2,011	9,41	7,99	16,07	11,82	3,77	0,26	3,16	3,20

Voici encore plusieurs sujets à seuil sensiblement fixe, chez lesquels nous avons réalisé des débits de chlore assez différents (expériences faites avec Lobo-Onell) :

1° *Lou...* (Poids 65 kilos).

1^{re} EXPÉRIENCE :

Volume ramené à 24 heures, 2,728 litres.

<i>Urée</i> :	Concentration de l'urée dans l'urine..	10,10	gr.
	Débit uréique ramené à 24 heures....	27,50	
	Débit uréique recalculé à 25 0/00 et 70 k.	18,80	
	Teneur du sérum en urée.....	0,294	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,067	
<i>Chlore</i> :	Concentration dans l'urine.....	7,038	gr.
	Concentration du chlore ionisé.....	5,98	
	Débit du chlore ionisé ramené à 24 h...	16,31	
	Débit recalculé à 14,79 0/00 et 70 k....	11,18	
	Chlore par litre de sérum.....	3,81	
	Chlore du sérum ionisé.....	3,23	

$$\text{Excès du chlore sur le seuil} = 0,067 \times \sqrt{11,18} = 0,22$$

$$\text{Seuil déduit} = 3,23 - 0,22 = 3,01 \text{ gr.}$$

2^e EXPÉRIENCE :

Volume ramené à 24 heures, 1,062 litre.

<i>Urée</i> :	Concentration de l'urée dans l'urine..	29,20	gr.
	Débit uréique ramené à 24 heures....	31,01	
	Débit uréique recalculé à 25 0/00 et 70 k.	36,06	
	Teneur du sérum en urée.....	0,42	
	<i>Constante uréo-sécrétoire</i>	0,070	

<i>Chlore</i> : Concentration dans l'urine.....	4,533
Concentration du chlore ionisé.....	4,023
Débit du chlore ionisé ramené à 24 h.	4,27
Débit recalculé à 14,79 0/00 et 70 kilos	2,395
Chlore par litre de sérum.....	3,689

Excès du chlore sur le seuil = $0,07 \times \sqrt{2,395} = 0,11$

<i>Chlore ionisé du sérum</i>	{ calculé	3,13
	{ (d'après le seuil de	
	{ la 1 ^{re} expér.).	
	{ trouvé	3,12

II^e On... (Poids 65 kilos).

1^{re} EXPÉRIENCE :

Volume ramené à 24 heures, 0,834 litre.

<i>Urée</i> :	Concentration de l'urée dans l'urine...	28,10	gr.
	Débit uréique ramené à 24 heures....	23,40	
	Débit uréique recalculé à 25 0/00 et 70 k.	26,70	
	Teneur du sérum en urée.....	0,403	
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,077	
<i>Chlore</i> :	Concentration dans l'urine.....	8,373	gr.
	Concentration du chlore ionisé.....	7,12	
	Débit du chlore ionisé ramené à 24 h.	5,938	
	Débit recalculé à 14,79 0/00 et 70 kilos.	4,442	
	Chlore par litre de sérum.....	3,79	
	Chlore du sérum ionisé.....	3,22	

Excès du chlore sur le seuil = $0,077 \times \sqrt{4,442} = 0,16$

Seuil déduit = $3,22 - 0,16 = 3,06$ gr.

2^e EXPÉRIENCE :

Volume ramené à 24 heures, 1,062 litre.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine.....	29,30	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	25,17	
	Débit uréique recalculé à 25 00/0 et 70 k.	29,32	
	Teneur du sérum en urée.....	0,380	
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,070	

<i>Chlore</i> : Concentration dans l'urine...	3,64	gr.
Concentration du chlore ionisé.....	3,094	
Débit du chlore ionisé ramené à 24 h.	2,66	
Débit recalculé à 14,79 0/00 et 70 k..	1,31	
Chlore par litre de sérum.....	3,677	

$$\text{Excès du chlore sur le seuil} = 0,070 \times \sqrt{1,31} = 0,08.$$

<i>Chlore ionisé du sérum</i>	(calculé	3,14
	(d'après le seuil de	
	la 1 ^{re} expér.).	
	trouvé	3,13

III^e *Peti.*.. (Poids : 52 kilos).

1^{re} EXPÉRIENCE :

Volume ramené à 24 heures, 2,38 litres

<i>Urée</i> : Concentration de l'urée dans l'urine...	11,70	gr.
Débit ramené à 24 heures.....	27,80	
Débit recalculé à 25 0/00 et 70 kilos....	25,50	
Teneur du sérum en urée.....	0,332	
Constante uréo-sécrétoire.....	0,065	
<i>Chlore</i> : Concentration dans l'urine.....	4,672	
Concentration du chlore ionisé.....	3,97	
Débit du chlore ioniséramené à 24 heures.	9,45	
Débit recalculé à 14,79 0/00 et 70 kilos..	6,598	
Chlore par litre de sérum.....	3,61	
Chlore du sérum ionisé.....	3,07	

$$\text{Excès du chlore sur le seuil} = 0,065 \times \sqrt{6,598} = 0,17.$$

$$\text{Seuil déduit} = 3,07 - 0,17 = 2,90.$$

2^e EXPÉRIENCE :

Volume ramené à 24 heures, 1,604 litre

<i>Urée</i> : Concentration dans l'urine.....	11,60	gr
Débit ramené à 24 heures.....	17,50	
Débit uréique recalculé à 25 0/00 et 70 k.	16,52	
Teneur du sérum en urée.....	0,290	
Constante uréo-sécrétoire.....	0,071	
<i>Chlore</i> : Concentration dans l'urine.....	3,46	gr.
Concentration du chlore ionisé.....	2,94	
Débit du chlore ioniséramené à 24 h....	6,35	
Débit recalculé à 14,79 0/00 et 70 kilos	2,83	
Chlore par litre de sérum.....	3,54	

Excès du chlore sur le seuil = $0,071 \times \sqrt{2,83} = 0,12$.

<i>Chlore ionisé du sérum</i>	{	calculé	3,02
		(d'après le seuil de	
		la 1 ^{re} expér.)	
		trouvé	3,01

IV^e *Dol.*... (Poids : 66 kilos).

1^{re} EXPÉRIENCE :

Volume ramené à 24 heures, 1,64 litre.

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine.....	12,81	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	21,00	
	Débit recalculé à 25 0/00 et 70 kilos....	15,80	
	Teneur du sérum en urée.....	0,408	
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,102	

<i>Chlore</i> :	Concentration dans l'urine.....	2,73	gr.
	Concentration du chlore ionisé.....	2,32	
	Débit du chlore ionisé ramené à 24 h.	3,80	
	Débit recalculé à 14,79 0/00 et 70 kilos.	1,598	
	Chlore par litre de sérum.....	3,59	
	Chlore du sérum ionisé.....	3,05	

Excès du chlore sur le seuil = $0,102 \times \sqrt{1,598} = 0,13$.

Seuil déduit = $3,05 - 0,13 = 2,92$

2^e EXPÉRIENCE :

Volume ramené à 24 heures, 1,584 litre

<i>Urée</i> :	Concentration dans l'urine.....	14,98	gr.
	Débit ramené à 24 heures.....	23,72	
	Débit recalculé à 25 0/00 et 70 kilos....	19,47	
	Teneur du sérum en urée.....	0,448	
	Constante uréo-sécrétoire.....	0,101	

<i>Chlore</i> :	Concentration dans l'urine.....	1,76
	Concentration du chlore ionisé.....	1,496
	Débit du chlore ionisé ramené à 24 h.	2,37
	Débit recalculé à 14,79 0/00 et 70 kilos.	0,80
	Chlorure par litre de sérum.....	3,56

Excès du chlore sur le seuil = $0,101 \times \sqrt{0,80} = 0,09$ gr.

<i>Chlore ionisé du sérum</i>	<i>calculé</i>	3,01
	(d'après le seuil de la 1 ^{re} expér.).	
	<i>trouvé</i>	3,02

Les exemples que nous venons d'exposer montrent donc que, lorsque le seuil est fixe, les débits chlorés recalculés à 14,79 0/00 sont proportionnels aux carrés des excès sur le seuil, quand ceux-ci sont calculés en fonction d'une constante chloro-sécrétoire identique à la constante uréo-sécrétoire.

On peut donc conclure de ces expériences qu'il existe une constante chloro-sécrétoire et que celle-ci est identique à la constante uréo-sécrétoire.

L'étude des sujets ayant les reins malades (sujets atteints de néphrite dite interstitielle) fournit un argument nouveau en faveur de l'identité des constantes chloro et uréo-sécrétoires. Supposons un sujet dont la constante uréo-sécrétoire soit très élevée, 1,00 par exemple, comme dans le cas suivant. Pour une faible variation du débit chloré, la variation de l'excès sur le seuil (qui, rappelons-le, est égale à : constante uréo-sécrétoire $\times \sqrt{D}$ à 14,79 0/00) et par suite de la chlorémie, va être considérable par rapport à la variation correspondante de l'excès sur le seuil et de la chlorémie d'un sujet normal, s'il est vrai que les constantes chloro et uréo-sécrétoires sont identiques.

Voici les résultats que nous avons obtenus chez deux sujets à reins très altérés (1) :

1. Voir le détail des résultats numériques concernant ces sujets dans le tableau de la page 242.

Constante uréo-sécrétoire	Débit de Clionisé à 14, 79 et 70 kilos	Chlore ionisé du sérum	Excès sur le seuil	Seuil calculé	Excès d'un sujet dont K = 0,070
I. Bod... (poids 51 kil.).					
1) 1,113	0,354 gr.	3,11 gr.	0,66	2,45	0,04
2) 1,11	0,4969	3,26	0,78	2,48	0,049
3) 0,952	0,8047	3,40	0,86	2,54	0,06
II. Houad. (poids 68 kil.).					
1) 0,859	2,813	2,94	1,44	1,50	0,12
2) 0,941	3,624	3,45	1,79	1,66	0,17

Chez ces deux sujets, une variation très faible du débit chloré s'est donc accompagnée d'une variation considérable de la chlorémie. Pour le sujet Bod... une variation dans le débit chloré de 0 gr. 45 a entraîné une variation de 0 gr. 22 dans la teneur en chlore du sérum, tandis que chez un sujet ayant une constante chloro-sécrétoire de 0,070 la variation de la chlorémie n'aurait été que de 0 gr. 02 par suite quinze fois moindre. Pour le sujet Houad... en même temps que le débit chloré variait de 0 gr. 81 la chlorémie variait de 0 gr. 51, alors que chez un sujet ayant une constante chloro-sécrétoire de 0,070 la variation n'aurait été que de quelques centigrammes. Les faits observés chez ces deux sujets à constante uréo-sécrétoire élevée ne peuvent donc s'interpréter qu'en admettant une constante chloro-sécrétoire également élevée : pour prendre l'exemple du sujet Bod... on doit admettre une constante du chlore environ

quinze fois plus forte que 0,070, identique par suite à la constante uréo-sécrétoire de ce sujet.

Nous arrivons donc dans l'étude de la sécrétion du chlore aux mêmes conclusions que pour le glucose et la glycérine : il existe une constante chloro-sécrétoire, qui, lorsqu'elle est calculée sur le chlore ionisé à 85 0/00 et en prenant comme concentration étalon 14,79 0/00 isotonique de la concentration choisie pour l'urée, est identique à la constante uréo-sécrétoire.

* * *

GÉNÉRALITÉ DES LOIS NUMÉRIQUES DE LA SÉCRÉTION RÉNALE

L'étude du débit des substances avec seuil et des substances sans seuil d'excrétion nous amène donc à deux conclusions importantes :

C'est d'abord la *généralité des lois numériques découvertes par Ambard pour l'urée* ; en d'autres termes *il existe pour toutes les substances que le rein élimine (à l'exception cependant des substances dites diffusées) un rapport constant entre leur proportion dans le sang et leur débit dans l'urine.*

C'est ensuite *l'identité des constantes de sécrétion des différentes substances lorsque les débits sont recalculés pour des concentrations étalons isotoniques entre elles.*

Nous verrons dans le prochain chapitre l'intérêt

que présente au point de vue pratique l'identité des constantes de sécrétion pour le repérage des seuils.

Une seconde application pratique de ce même fait est le repérage indirect de la constante uréo-sécrétoire d'un sujet quand, pour des raisons que nous avons déjà précisées antérieurement, il n'est plus possible de la déterminer directement.

Pour que la constante uréo-sécrétoire existe en effet, il faut que les trois facteurs qui entrent en jeu, C, D, Ur, puissent jouer librement. Supposons, pour reprendre le même exemple que précédemment, un sujet ayant des reins très altérés, et par suite (ainsi que nous l'avons signalé), ayant une concentration maxima basse : 20 o/100 par exemple. Admettons par ailleurs que la quantité totale d'urée fabriquée par ce sujet soit de 20 grammes par vingt-quatre heures (chiffre fréquemment observé chez un sujet soumis à une alimentation mixte d'abondance moyenne). On voit que toute l'urée produite par vingt-quatre heures sera éliminée si la diurèse du sujet atteint ou dépasse 1 litre par vingt-quatre heures. Que, pour une cause quelconque, la diurèse vienne à tomber au-dessous de 1 litre, à 0 lit. 800 par exemple, la quantité éliminée sera seulement de $20 \times 0,8 = 16$ gr. par vingt-quatre heures. Quatre grammes d'urée seront donc retenus dans l'organisme par suite de l'impossibilité pour la concentration de l'urée dans l'urine de jouer librement.

Dans ces conditions un rapport entre le taux de l'urée dans le sang et le débit uréique urinaire n'a

plus de signification : il n'est donc plus possible de déterminer directement la constante uréo sécrétoire, mais, grâce à l'identité des constantes de sécrétion des différents corps, on peut la repérer indirectement en évaluant la constante de sécrétion d'une autre substance.

L'iode, dont le dosage dans l'urine et le sang est très aisé, et dont on peut régler le débit dans l'urine de façon qu'il soit inférieur au débit maximum que permet de prévoir la concentration maxima de l'iode et la diurèse chez le sujet en question, nous paraît indiqué pour cette recherche. D'après ce qu'ont vu Ambard et Weil et nous-même avec Lobo-Onell (1), il semble que les concentrations maxima des diverses substances sont, chez un même sujet, isotoniques. On peut donc admettre que la concentration maxima de l'iode est isotonique à celle de l'urée et par suite égale à :

$$\text{Concentration maxima de l'urée} \times \frac{127}{60}$$

Dans l'exemple que nous avons pris plus haut, la concentration maxima de l'iode aurait donc été de 42,3 gr. par litre. Étant donné les débits d'iode que nous avons réalisés au cours de l'étude de la sécrétion de cette substance, on voit donc que pratique-

1. L. Ambard et A. Weill, *la Sécrétion rénale des chlorures* (Semaine médicale, 8 mai 1912).

H. Chabanier et C. Lobo-Onell, *l'Isotonie des concentrations maxima* (Archives Urologiques de la Clinique de Necker, t. I, fasc. 2, 30 juin 1913).

ment il sera toujours possible de repérer la constante iodo-sécrétoire de ce sujet.

Voici un exemple où la constante uréo-sécrétoire ne pouvait pas être déterminée directement et où il a été possible de la repérer indirectement au moyen de la constante iodo-sécrétoire :

LOR..., *soixante et onze ans*

(sujet atteint de néphrite chronique avec signes d'urémie).

Absorption de 8 gr. d'iodure de potassium à 7 h. du matin.

—	7	—	10	—
---	---	---	----	---

On recueille, de 12 h. 15 à 12 h. 40, 28 centimètres cubes d'urine ; le sang est prélevé simultanément. Le volume ramené à vingt-quatre heures est de 1,6 litre. La teneur du sérum en urée (dosage par le xanthidrol) est de 1,247 gr. par litre.

L'urine contient 8,14 gr. d'urée par litre (dosage par le xanthidrol) ; le débit ramené à vingt-quatre heures est par suite de 13,02 gr., chiffres évidemment insuffisants chez un sujet qui était au régime ordinaire carné et pour une teneur aussi considérable du sérum en urée.

Il est donc permis d'admettre que 8,14 représente la concentration maxima de l'urée chez ce sujet, et, par suite, que la rétention d'urée dans l'organisme est due à la limitation de la concentration urinaire de cette substance : la constante uréo-sécrétoire, qui serait égale à 0,458 perd donc toute signification.

L'iode a été dosé sur les mêmes échantillons d'urine et de sang ; voici les résultats obtenus :

Concentration de l'iode dans l'urine.....	0,4	gr. p. 1000
Débit ramené à 24 heures.....	0,64	—
Débit recalculé à 52,5 p. 1000.....	0,055	—
Teneur du plasma en iode.....	0,46	—
Constante iodo-sécrétoire = 0,200.		

On voit donc que, grâce à l'identité des constantes de sécrétion, il est possible d'évaluer la constante uréo-sécrétoire indirectement au moyen de la constante de sécrétion d'une substance dont le débit et la concentration maxima sont tels que, dans les conditions où l'on opère, les trois facteurs C. D. et taux de cette substance dans le sang, puissent jouer librement.

Du lieu de passage des diverses substances à travers le rein

On sait que, d'une manière générale, les auteurs admettent que l'eau et les sels passent à travers le glomérule, et le reste des composants urinaires par les tubes contournés et l'anse de Henle. Cette conception s'accorde mal avec les faits que nous venons d'exposer. Si, en effet, les diverses substances que le rein élimine sont excrétées suivant des lois identiques, on est plutôt conduit logiquement à admettre que toutes passent par les mêmes éléments de l'arbre urinaire, les cellules des tubes contournés, comme l'ont admis Lamy, A. Mayer et Rathery (1).

1. H. Lamy, A. Mayer et Rathery, (*Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, 1904, t. VIII, p. 624-634). Ces auteurs ont constaté que au cours des diverses diurèses salines, les tubes contournés présentent des modifications structurales alors que les glomérules n'en présentent jamais.

Les documents d'ordre expérimental concernant le lieu de passage des diverses substances à l'intérieur du rein sont peu nombreux.

Heidenhain, après injection de carmin d'indigo dans les veines d'un lapin, observe le passage de cette substance à travers les tubes contournés, à l'exclusion des glomérules. La même constatation a été faite pour d'autres matières colorantes : rouge neutre, bleu de toluidine, bleu de méthylène. Les urates ne peuvent également être décelés que dans les tubes contournés (Anten, J. Courmont et Ch. André).

Récemment A. Policard (1) a essayé, à l'aide du xanthydrol dont nous avons vu précédemment les propriétés, de préciser le lieu de passage de l'urée à travers le rein et la forme sous laquelle elle traverse l'épithélium rénal.

En injectant dans l'artère rénale d'un lapin anesthésié un mélange préparé extemporanément d'acide acétique glacial et de solution étherée de xanthydrol, injection qu'il fait suivre d'une contre-injection du même mélange par la veine rénale, Policard a fait les constatations suivantes : les glomérules, les tubes contournés, les anses de Henle, les segments intermédiaires ne renferment jamais de cristaux, tant dans leurs cellules de revêtement que dans leurs lumières. Seuls les tubes de Bellini offrent d'importants cristaux de xanthydrol.

1. A. Policard, *Recherches histo-chimiques sur le métabolisme de l'urée dans le rein* (Soc. Biol., séance du 23 janvier 1915).

En d'autres termes il n'existerait d'urée que dans la zone médullaire. Policard propose l'explication suivante : l'urée traverserait l'épithélium rénal, non sous la forme libre où on la trouve dans le sang et dans l'urine, mais en combinaison avec le protoplasma des cellules rénales ; c'est seulement dans la dernière partie du tube urinaire que l'urée apparaîtrait libre.

Les conclusions de Policard sont inexactes, car sa technique est insuffisante. L'urée est en effet extrêmement diffusible, elle suit le liquide cellulaire chassé par le mélange éthéro-acétique, et cela d'autant plus qu'elle sera moins vite précipitée. Or le xanthydroïl précipite l'urée d'une manière relativement lente : il ne faut donc pas s'étonner si Policard a trouvé de l'urée uniquement dans les tubes de Bellini ; en injectant le rein par l'artère, puis par la veine rénale il a, par lavage, dépouillé la zone corticale de l'urée qu'elle contenait.

Dans les expériences que nous avons effectuées avec P. Chevallier, nous avons cherché à obvier à ces causes d'erreur.

Comme liquide à la fois précipitant et fixateur des tissus, et contenant le xanthydroïl, nous avons essayé plusieurs mélanges :

1° Le mélange indiqué par Fosse lui-même : mélange d'alcool méthylique et d'acide acétique glacial ;

2° Le mélange alcool éthylique et acide acétique glacial ;

3° Le mélange éther-oxyde et acide acétique glacial ;

4° Le mélange chloroforme et acide acétique glacial.

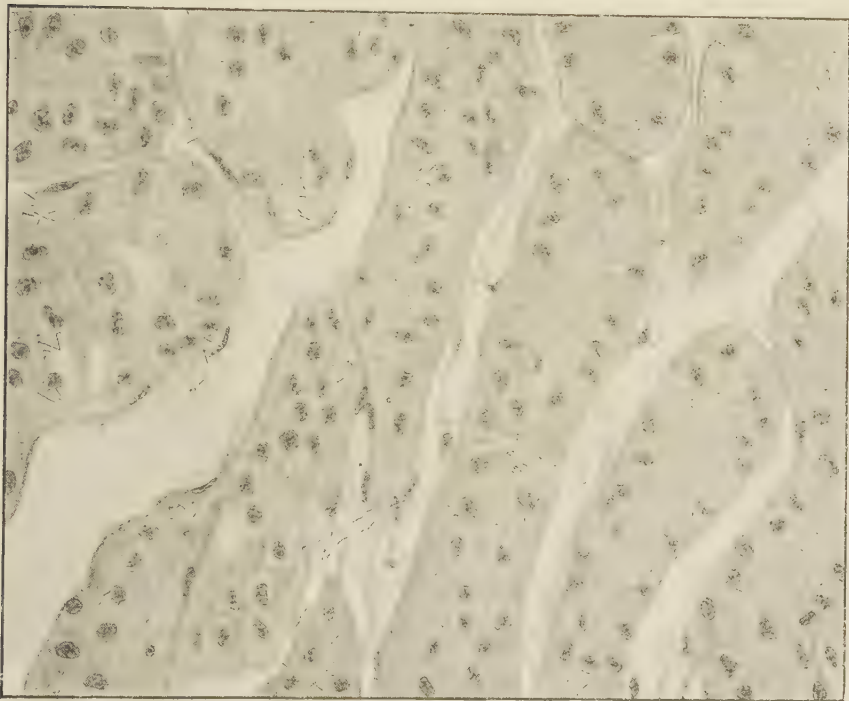


FIG. 4. — Urée précipitée par injections intraurétérales et intravasculaires du mélange éther + xanthidrol saturé. Région corticale (au 55 o/1). L'urée a été précipitée surtout dans les cellules des tubuli, en faible partie dans les espaces intertubulaires. (Rein de chien)

Afin d'avoir une précipitation de l'urée très rapide nous avons employé le xanthidrol à une concentration considérable, voisine de la saturation : 75 à 80 o/o. La précipitation cependant n'est encore pas absolument immédiate et une diffusion de l'urée à

un degré beaucoup moindre, reste encore possible. La précipitation de la xanthylurée varie encore suivant la nature du solvant employé pour le xanthydrol : les solutions éthéro-acétique et chloroformo-

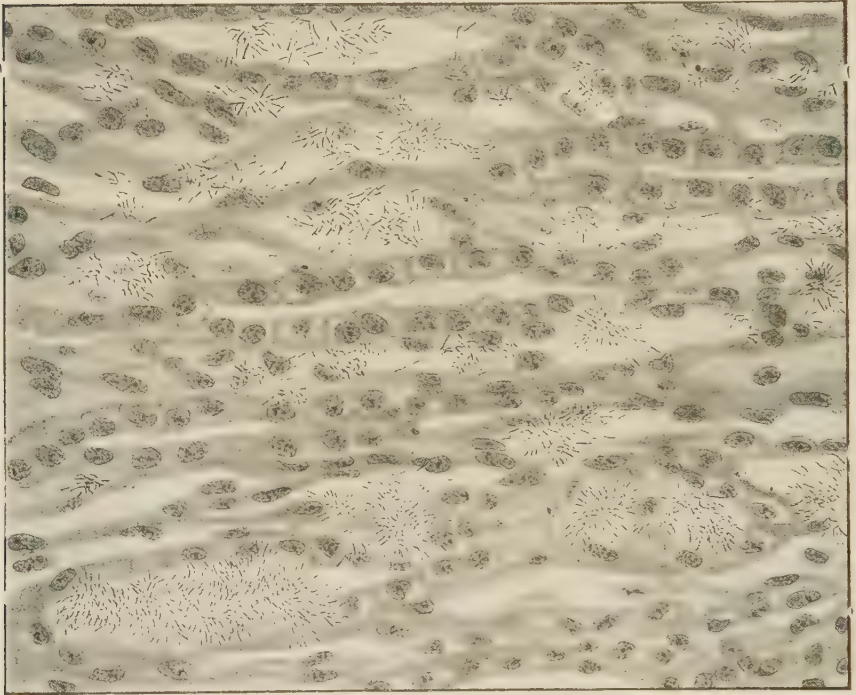


FIG. 5. — Médullaire de chien après injections intraurétérale et intravasculaires du mélange acide acétique, alcool méthylique + xanthidrol saturé (Grossissement: 550/1). L'urée été précipitée exclusivement en larges amas dans la lumière des canaux excréteurs, dans l'urine par conséquent.

acétique nous ont paru laisser échapper moins d'urée que les solutions contenant l'alcool méthylique ou l'alcool éthylique.

Nous avons effectué nos recherches sur des chiens, des chats, et des cobayes.

Dans une première série d'expériences, le liquide précipitant était injecté à la fois par l'uretère, l'artère et la veine rénale ; après dix minutes environ pendant lesquelles on maintenait la pression des injections dans ces trois canaux, un fragment était découpé et mis pendant vingt-quatre heures dans le liquide précipitant. La pièce était ensuite lavée à l'alcool, passée au xylol et incluse à la paraffine ; les coupes étaient colorées suivant les méthodes usuelles. Elles étaient examinées ensuite avec les objectifs ordinaires ; sans l'aide du microscope polarisant qu'indique Policard, on voit nettement à l'objectif 8 et beaucoup plus nettement à l'objectif à immersion, des cristaux de forme et de dimensions variables suivant la nature du solvant employé, cristaux qui sont constitués uniquement par de la dixanthylurée, toutes les autres substances susceptibles de donner des cristaux ayant été enlevées au cours du traitement que l'on fait subir à la coupe.

Sur les coupes de reins injectés de cette façon on trouve des cristaux de dixanthylurée dans les cellules des tubes contournés ; dans la médullaire, surtout dans la lumière des canaux excréteurs. (V. fig. 4 et 5)

Cette méthode d'injection peut prêter à diverses critiques ; il est possible par exemple que l'urée précipitée au niveau des tubes contournés ait diffusé d'une autre partie d'un tube urinaire.

Dans une deuxième série d'expériences, nous découpions sur l'animal anesthésié un fragment de rein qui était immédiatement plongé dans le liquide

précipitant, et après vingt-quatre heures était inclus et coupé comme précédemment. Les résultats que nous avons obtenus sont les suivants :

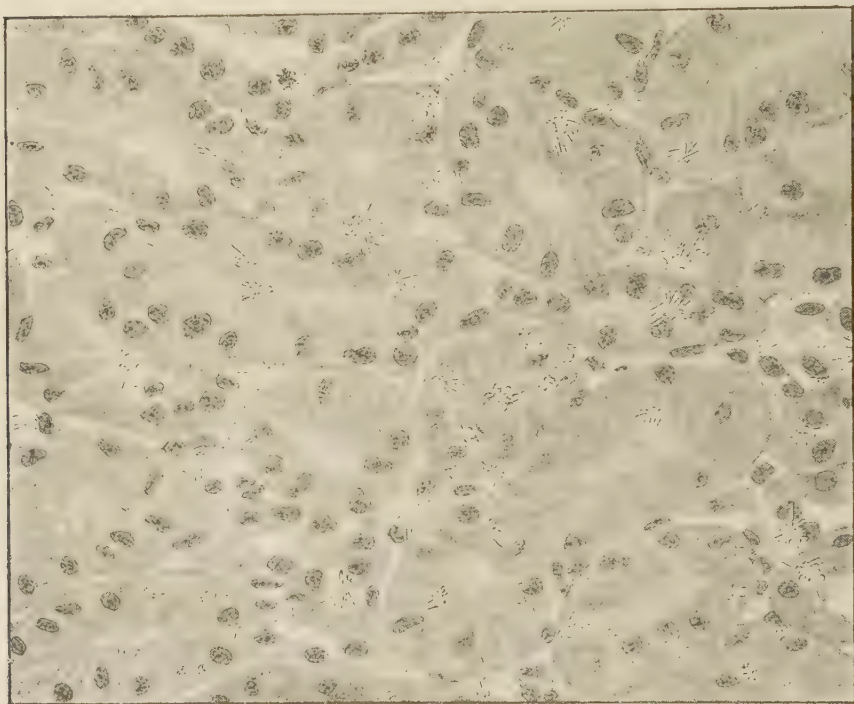


FIG. 6. — Corticale de rein de chien fixé aussitôt après son prélèvement sur l'animal dans le mélange acide acétique, alcool méthylique + xanthhydrol à saturation (Grossist: 550/1). L'urée a été précipitée dans les cellules des tubuli et dans les espaces intertubulaires.

L'urée existe aussi bien dans la substance médullaire que dans la substance corticale, mais avec une localisation différente: dans la médullaire, l'urée se trouve dans la lumière des tubes de Bellini et des anses de Henle, et par suite dans l'urine (fig. 8).



FIG. 7. — Corticale de rein de chat fixé comme le précédent mais par le mélange acide acétique, éther + xanthydrol à saturation (Grossissement: 280/1). Quelques cristaux isolés dans les cellules des tubuli. Grandes gerbes de cristaux dans les espaces intertubulaires.

Dans la corticale, on trouve l'urée à l'intérieur des cellules des tubes contournés sous forme de racines ou de gerbes qui perforent le protoplasma. L'urée se trouve encore précipitée entre les tubes ; enfin on trouve rarement des cristaux dans la lumière des tubes.

Des cristaux de dixanthylurée peuvent être rencontrés dans les capillaires glomérulaires, rarement dans les capsules de Bowman (fig. 6 et 7).

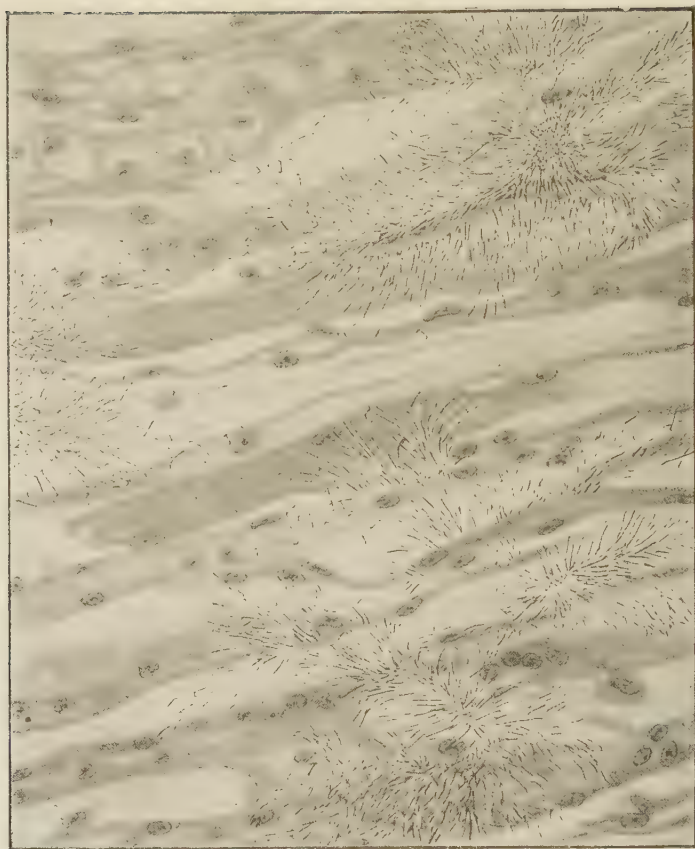


FIG. 8. — Médullaire du même rein (Grossissement : 550/1). Gerbes énormes naissant dans la lumière des canaux excréteurs, irradiant à travers leurs parois.

L'urée existe donc libre et précipitable dans la zone corticale du rein. L'hypothèse de A. Policard d'une combinaison de l'urée et du protoplasma est donc inadmissible. Il nous paraît de plus établi par les faits que nous venons d'exposer brièvement que l'urée passe à travers le rein par les cellules des

tubes contournés. Divers aspects histologiques font même supposer que l'urée passe par les bâtonnets de Heidenhain : nous nous proposons de vérifier ce point et d'en poursuivre l'étude.

En résumé, les quelques faits d'ordre histologique actuellement connus, concernant l'urée, les urates et diverses substances colorantes, de même que les faits d'ordre physiologique rapportés par Lamy, A. Mayer, et Rathery, et l'identité que nous avons constatée des constantes de sécrétion nous semblent permettre de conclure que les diverses substances excrétées par le rein passent au niveau d'une même région du tube urinifère, les tubes contournés.

*
* *
*

Sécrétion rénale et poids moléculaires

Il est classique d'admettre qu'une substance est d'autant plus facilement éliminée par le rein que sa molécule est plus petite. Les faits que nous avons rapportés dans ce mémoire nous amènent à une conclusion exactement contraire.

Soit en effet un sujet dont le sérum contienne par litre 0,60 gramme d'urée et 1,27 gramme d'iode, quantités isotoniques : il est aisé de calculer que pour une constante de 0,070, les débits correspondants de ces deux substances dans l'urine seront de 73,44 grammes pour l'urée et de 329,06 grammes

pour l'iode. Par suite, pour des concentrations isotoniques de diverses substances dans le sang, leur débit respectif dans l'urine est d'autant plus grand que leur poids moléculaire est plus élevé.

Appliquons ce calcul au cas d'un électrolyte, le chlorure de sodium par exemple. A la concentration où il se trouve dans le sang, les 85/100 de ce corps existent à l'état d'ions. Pour 1 gramme de chlorure de sodium dans le sang, il y a donc 0,333 gramme d'ion Na libre, et 0,517 gramme de Cl libre. Si, comme les faits que nous avons observés concernant la sécrétion des iodures, des sulfates, des chlorures, semblent l'établir, le rein élimine les ions chacun pour son propre compte, nous pouvons prévoir que, le chlore ayant un poids atomique plus élevé que le sodium, et les teneurs du sérum en ions libres Cl et Na étant isotoniques, le débit du chlore, en poids, sera plus grand que celui du sodium.

Pour un sujet ayant une constante de 0,070 le débit du chlore serait en effet de $\left(\frac{0,517}{0,070}\right)^2 = 54,46$ gr.,

celui du sodium $\left(\frac{0,333}{0,070}\right)^2 = 22,56$ grammes.

Pour former du chlorure de sodium il manquerait donc 12,72 grammes de Na.

Comme il n'y a pas de chlore libre dans l'urine et que celui-ci s'y trouve entièrement sous forme de chlorure alcalin, nous sommes donc amenés à considérer que le chlore se combine au niveau du rein

avec le sodium d'autres sels, le phosphate disodique par exemple, qui se trouverait ainsi ramené à l'état de phosphate monosodique. Etant donné l'influence prépondérante exercée sur la réaction des urines par les phosphates alcalins suivant qu'ils sont mono ou dimétalliques, (les urines étant alcalines quand les phosphates dimétalliques prédominent, et acides quand les phosphates monométalliques sont plus abondants) il nous paraît logique de rapprocher des hypothèses et des calculs exposés ci-dessus certaines constatations d'Ambard et Weill et de nous-même avec Lobo-Onell concernant la réaction des urine suivant la teneur en chlore du régime.

Voici les résultats que nous avons obtenus avec Lobo-Onell sur plusieurs sujets soumis à des régimes de richesse en chlore variable. Afin d'éliminer autant que possible les causes d'erreur nombreuses dans ce genre de recherches, et notamment l'action bien connue du repas sur la réaction des urines, nous avons recherché cette dernière le matin à jeun, aux mêmes heures :

DATES		RÉGIME	NaCl. p. 1000 dans l'urine	Réaction au tournesol	Réaction à la phénol- phtaléine	Réaction à l'héliantine
1° L. Carl.						
Février	25	ordinaire salé	12,00 gr.	fortement acide		
—	26	lait 2 litres purée sans sel				
—	27					
—	28	—	7,00	légèrement acide		
Mars	1	—	6,50	—		
—	2	—				
—	3	—	5,50	neutre		
—	4	—		faiblement alcaline		
—	5	— 7 gr. NaCl.	4,00	fortement alcaline	neutre	
—	6	—	6,00	légèrement acide		neutre
2° Peti						
Février	24	Ordinaire . Salé	15,0	Acide		
—	25	3 lit. de lait		Acide		
—	26	—		Acide		
—	27	—		Neutre		
—	28	—	2,0	Alcaline	neutre	
Mars	1	— purée un peu salée				
—	2	—				
—	3	—				
—	4	—		Acide		neutre
—	5	3 litres lait et purée sans sel	7,8	Acide		neutre
—	6	—	3,6	Alcaline	neutre	
3° Duc.						
Janvier	20	ordinaire salé	9,0	Acide		
—	21	déchloruré				
du 21 janvier au 21 février		—	2,4	fortement alcaline	neutre	
		— 5 gr. de NaCl.				
Février	22	—		Acide (soir)		neutre
—	23	régime lacté (3 lit.)				
—	24	—		Alcaline	neutre	
—	25	—		Alcaline	neutre	

Chez ces différents sujets, toutes choses étant sensiblement égales d'ailleurs, les urines ont donc été acides à un régime riche en chlorures et alcalines à un régime faiblement chloruré.

Cette constatation semble bien suggérer qu'au niveau du rein il y a transformation des phosphates dimétalliques en phosphates monométalliques sous l'action du chlore libre en excès, transformation qui peut, au cours d'un régime chloruré, atteindre un degré tel qu'elle entraîne une réaction acide, et au contraire être si peu marquée au cours d'un régime pauvre en chlorures que la réaction de l'urine soit alcaline.

Enfin ces faits ne sont interprétables qu'à condition d'admettre que les ions sont sécrétés pour leur propre compte. Il y a donc une vérification indirecte de la conclusion à laquelle nous avait amené l'étude expérimentale des lois numériques de la sécrétion des électrolytes par le rein.

CHAPITRE IV

PHYSIOLOGIE DES SEUILS DE SÉCRÉTION

Les documents concernant les seuils de sécrétion sont encore peu nombreux. Ils permettent cependant d'attribuer aux seuils certains caractères qui nous paraissent communs à tous et par lesquels les seuils s'opposent aux constantes de sécrétion : la mobilité, l'indépendance des seuils entre eux, leur dépendance vis-à-vis du système nerveux.

Nous étudierons donc dans ce chapitre :

- 1° Les propriétés des divers seuils ;
- 2° Les rapports des seuils des diverses substances ;
- 3° L'action du système nerveux sur les seuils.

A. — ÉTUDE DU SEUIL D'EXCRÉTION DE DIVERSES SUBSTANCES

I ÉTUDE DU SEUIL DU CHLORE

Détermination du seuil du chlore

Le seuil du chlore étant le taux dans le sang au-dessous duquel cette substance cesse d'être sécrétée

par le rein, un procédé direct de détermination du seuil consiste à rendre nul le débit du chlore dans l'urine.

Voici par exemple un sujet volontaire chez lequel, après deux mois d'un régime déchloruré *absolu*, on a obtenu un débit de chlore presque nul :

Müll... (Poids 94 kilos).

Constante ureo-sécrétoire.....	0,097	
Volume des urines ramené à 24 heures.....	0,564	litre
Concentration de l'urine en chlore.....	0,042	gr.
Concentration du chlore à l'état d'ion.....	0,036	
Débit du chlore ramené à 24 heures.....	0,018	
Débit du chlore recalculé à 14,79 0/00 et 70 kilos.....	0,0006	
Teneur du sérum en chlore ionisé.....	3,00	

On peut donc admettre que, dans cette expérience où le débit du chlore a été sensiblement nul, le seuil de cette substance a été très voisin de 3 0/00.

Ce procédé direct de détermination ne présente qu'un intérêt limité et restreint considérablement l'étude physiologique du seuil. La méthode de détermination indirecte permet au contraire cette étude : elle repose sur l'identité des constantes uréo et chloro-sécrétoires, identité qui nous paraît bien établie par les faits qui ont été exposés précédemment. Pour repérer le seuil chez un sujet, on prélève le sang et l'urine comme nous l'avons indiqué en faisant l'étude du débit uréique. On dose dans les échantillons l'urée et le chlore ; on en déduit la constante uréo-sécrétoire, la teneur du sérum en chlore ionisé Cl, le débit de chlore ionisé recalculé à 14,79 0/00 et 70 kilos D.

Les constantes chloro et uréo-sécrétoires étant identiques, on peut écrire :

$$\text{Constante uréo-sécrétoire} = \frac{\text{Cl—seuil.}}{\sqrt{D}}$$

D'où l'on tire (Cl—seuil) ou : excès sur le seuil $= \sqrt{D} \times \text{constante uréo-sécrétoire}$,
et seuil $= \text{Cl—excès sur le seuil}$.

Le repérage du seuil est donc simple ; il ne comporte comme causes d'erreur que celles qui ont pu se produire dans le dosage de l'urée et du chlore des échantillons, causes d'erreur qui sont pratiquement négligeables.

Il est aisé de vérifier qu'une erreur dans le recueil des urines, qui suffit à altérer le chiffre de la constante uréo-sécrétoire, ne modifie pas la valeur du seuil, qui n'est autre qu'un rapport des débits uréiques et chlorurés. L'exemple suivant le montre nettement :

On apporte 50 centimètres cubes d'urine qu'on dit avoir recueilli en deux heures alors que la durée du recueil a été seulement de une demi-heure.

Nous allons calculer le seuil d'abord avec la durée erronée de recueil de deux heures, puis avec la durée exacte de une demi-heure.

En admettant une diurèse de deux heures, le volume d'urine ramené à 24 heures est de 0,6 litre.

Supposons que l'analyse des échantillons ait fourni les résultats suivants :

Concentration de l'urée dans l'urine.....	25,00 gr.
Concentration de l'urée dans le sérum.....	0,50
Chlore ionisé par litre d'urine.....	14,79
Chlore ionisé par litre de sérum.....	3,12

Le débit d'urée ramené à 24 heures et recalculé à 25 0/00 serait de 15 grammes et la constante uréo-sécrétoire égale à : 0,130.

Le débit de chlore recalculé à 14,79 0/00 serait égal à 8,87.

D'après la formule que nous avons obtenue précédemment nous pouvons écrire :

Excès sur le seuil = $0,130 \times \sqrt{8,87} = 0,386$; et
par suite :

$$\text{Seuil} = 3,12 - 0,386 = 2,734.$$

Calculons maintenant quel eût été le seuil en prenant comme durée de la diurèse le chiffre véritable de une demi-heure.

Le volume urinaire ramené à 24 heures est de 2,4 litres.

Le débit d'urée ramené à 24 heures et recalculé à 25 0/00 est de : $25 \times 2,4 = 60$ grammes.

La constante uréo-sécrétoire est égale à :

$$\frac{0,50}{\sqrt{60}} = 0,064.$$

Le débit du chlore ramené à 24 heures et à 14,79 0/00 est de : $14,79 \times 2,4 = 35,49$.

L'excès sur le seuil est donc de :

$$0,064 \times \sqrt{35,49} = 0,386.$$

Par suite : seuil = $3,12 - 0,385 = 2,734$.

Une erreur dans le recueil des urines est donc sans influence sur le chiffre du seuil.

On ne devra donc pas s'étonner de rencontrer, dans les résultats qui suivent, des variations de la constante uréo-sécrétoire qui au premier abord pourraient paraître assez troublantes. Nous avons dû nous contenter de faire uriner la plupart des sujets qui se sont prêtés à nos expériences au lieu de les sonder ; des erreurs dans le recueil des urines se sont donc produites très probablement chez un grand nombre de ces sujets, erreurs qui sont sans importance pour la détermination du seuil, ainsi que nous venons de le montrer, mais qui nous paraissent expliquer la plupart des variations de la constante uréo-sécrétoire qu'il est possible de constater dans les documents que nous exposons ci-après.

*
* *
*

Le seuil du chlore est variable d'un sujet à l'autre

Voici les seuils rencontrés chez plusieurs sujets qui peuvent être considérés comme normaux, c'est-à-dire ayant une constante uréo-sécrétoire voisine de la normale, pas de fièvre, pas d'albumine, pas d'œdèmes apparents :

	Constante uréo- sécrétoire	Débit chloré à 14,79 o/oo et 70 kilos	Chlore ionisé du sérum	Seuil
Gab	0,076	6,234 gr.	3,037 gr.	2,848 gr.
Cas	0,076	5,769	3,09	2,908
Duin	0,080	3,088	3,20	3,06
Wei	0,069	7,957	3,181	2,987
Amb	0,076	3,691	3,10	2,954
Mo	0,071	1,96	3,088	2,989
Lou	0,067	11,18	3,24	3,01
Bousq	0,068	3,745	3,051	2,92
Mor	0,072	15,86	3,202	2,916
Mag	0,063	9,57	3,13	2,94

Le seuil ne présente donc pas la même valeur chez les différents sujets.

* * *

*Le plus souvent le seuil est variable
chez un même sujet*

Nous avons vu dans le chapitre précédent, en étudiant le débit du chlore, qu'il est des sujets chez lesquels le seuil du chlore est sensiblement fixe.

Voici quelques sujets pouvant être considérés comme normaux et chez lesquels le seuil du chlore a présenté des valeurs variables :

	Constante uréo- sécrétoire	Débit chloré à 14,79 0/00 et 70 kilos	Chlore ionisé du sérum	Seuil
Bou... 1 ^o	0,078	1,912 gr.	3,060 gr.	2,955 gr.
2 ^o	0,076	2,450	3,221	3,102
Forg... 1 ^o	0,069	11,04	3,115	2,886
2 ^o	0,072	7,739	3,156	2,956
Mag... 1 ^o	0,063	9,57	3,13	2,94
2 ^o	0,060	4,917	3,16	3,027
Gau... 1 ^o	0,090	12,68	3,034	2,714
2 ^o	0,087	4,597	3,078	2,892

Le seuil est donc susceptible de varier chez un même sujet. Nous allons étudier maintenant les facteurs qui sont susceptibles d'agir sur le seuil.

* * *

Des facteurs susceptibles d'agir sur le seuil du chlore

A) INFLUENCE SUR LE SEUIL DE LA RICHESSE EN CHLORE DU RÉGIME

Voici des sujets (1) examinés le matin à jeun, à des régimes de richesse en chlore variable :

		RÉGIME	DÉBIT chloré à 14,79 p. 1000 et 70 kilos	CHLORE ionisé du sérum	SEUIL
Mag.....	1 ^o	Ordinaire salé	9,57 gr.	3,13 gr.	2,94 gr.
	2 ^o	— peu salé	3,13	3,08	2,93
Bou.....	1 ^o	Déchloruré	0,853	3,14	3,056
	2 ^o	Ordinaire salé	8,594	3,17	2,965
On.....	1 ^o	Déchloruré	1,305	3,119	3,04
	2 ^o	Ordinaire	4,423	3,22	3,06
	3 ^o	Très salé	9,95	3,269	2,77
Lou.....	1 ^o	Salé	11,18	3,24	3,01
	2 ^o	Déchloruré	2,39	3,13	3,02
Amb.....	1 ^o	Ordinaire	6,371	3,16	2,961
	2 ^o	Salé	11,82	3,20	2,94
Gonz.....	1 ^o	Ordinaire	5,707	3,21	2,99
	2 ^o	Ordinaire	6,33	3,16	2,92
Fru.....	1 ^o	Déchloruré	1,66	3,051	2,967
	2 ^o	Salé	15,99	3,269	3,070
	3 ^o	Ordinaire	3,758	3,19	3,05
Duc.....	1 ^o	Ordinaire	7,333	3,10	2,78
	2 ^o	Peu salé	3,53	3,119	2,939
Géo.....	1 ^o	Ordinaire	4,715	3,06	2,82
	2 ^o	Déchloruré	1,321	3,017	2,92
Hem.....	1 ^o	Ordinaire	5,95	3,09	2,91
	2 ^o	Ordinaire	6,508	2,996	2,80
Pet.....	1 ^o	Ordinaire	6,598	3,07	2,90
	2 ^o	Ordinaire	2,83	3,01	2,89
And.....		Très chloruré	23,75	3,35	2,79

1. Voir le détail des documents à la fin du paragraphe concernant le seuil du chlore.

Ces différents sujets se répartissent donc en deux groupes : les uns Mag..., Lou..., Amb..., Fru..., Pet..., ne mobilisent pas leur seuil sous l'influence d'une variation de la teneur du régime en chlore.

Les autres présentent un seuil plus bas au cours d'un régime riche en chlore qu'au cours d'un régime déchloruré. Il n'y a d'ailleurs pas de rapport entre l'abaissement du seuil et le débit chloré correspondant.

Certains sujets comme On..., dont le seuil reste fixe pour un certain ordre de grandeur du débit chloré, abaissent leur seuil pour des débits chlorés supérieurs.

Nous retiendrons donc comme un facteur pouvant agir sur le seuil la variation de la richesse en chlore du régime.

B) INFLUENCE DU REPAS SUR LE SEUIL DU CHLORE

Le repas qui introduit brusquement une quantité importante de chlore dans l'organisme devrait, semble-t-il, être suivi d'une excrétion abondante de chlore. Le plus souvent cependant c'est le contraire qui arrive, comme le montre l'étude des éliminations horaires du chlore chez le sujet suivant :

Bous...

Heures	Volume d'urine	Volume ramené à 24 h.	Cl en NaCl p. o/oo	Débit de NaCl 24 h.	Observations
7 à 8	110 cmc.	2,64 lit.	13,80 gr.	36,43 gr.	Déjeuner salé à 11 heures.
8 à 9	104	2,496	13,80	34,44	
9 à 10	104	2,496	12,50	31,20	
10 à 11	100	2,40	13,60	32,64	
11 à 12	53	1,272	12,30	15,65	
12 à 13	39	0,936	8,70	8,14	Dîner à 17 h.
13 à 14	33	0,792	8,30	6,57	
14 à 15	48	1,152	6,90	7,94	
15 à 16	52	1,248	6,80	8,49	
16 à 17	62	1,488	8,00	11,90	
17 à 18	56	1,344	7,20	9,68	
18 à 19	72	1,728	8,30	13,46	

Cette diminution de l'excrétion chlorée après le repas est en rapport avec une élévation du seuil du chlore comme on peut le voir chez les sujets suivants dont le seuil a été repéré avant et après le repas :

		DÉBIT chloré recal- culé à 14,79 p. 1000, 70 kil.	CHLORE ionisé par litre de sérum	SEUIL
Mor...	1° avant repas	15,86 gr.	3,202 gr.	2,916 gr.
	2° après repas	9,349	3,29	3,113
Bous...	1° avant —	12,31	3,068	2,795
	2° après —	3,745	3,051	2,92
Gab...	1° avant —	6,234	3,037	2,848
	2° après —	3,148	3,011	2,889
For...	1° avant —	11,04	3,115	2,886
	2° après —	7,739	3,156	2,956
Mag...	1° avant —	9,57	3,13	2,94
	2° après —	4,917	3,16	3,027
Gau...	1° avant —	12,68	3,034	2,714
	2° après —	4,597	3,078	2,892
Bou...	1° avant —	0,853	3,14	3,056
	2° après —	1,912	3,06	2,955
	3° avant —	8,594	3,17	2,965
	4° après —	2,45	3,221	3,102
Cas...	1° avant —	5,827	3,051	2,851
	2° après —	5,769	3,09	2,908
Dum...	1° avant —	6,337	3,176	2,945
	2° après —	3,088	3,20	3,06
On....	1° avant —	9,95	3,269	2,774
	2° après —	5,417	3,22	3,013
	3° avant —	4,423	3,22	3,06
	4° après —	3,401	3,228	3,057
Amb...	1° avant —	11,82	3,20	2,94
	2° après —	3,691	3,10	2,954
Wei...	1° avant —	7,957	3,181	2,987
	2° après —	7,434	3,197	2,985
Sara...	1° avant —	7,791	3,220	2,933
	2° après —	10,523	3,197	2,919
Lou...	1° avant —	11,18	3,24	3,01
	2° après —	1,728	3,24	3,14
Mo....	1° avant —	3,924	3,181	3,017
	2° après —	1,96	3,088	2,989
Do....	1° avant —	1,598	3,05	2,92
	2° après —	0,80	3,02	2,93
Vic....	1° avant —	3,253	3,181	2,965
	2° après —	1,801	3,09	2,909

Chez certains sujets le seuil n'est donc pas modifié sous l'influence du repas, mais chez la plupart cependant le repas a pour effet de relever le seuil du chlore.

Ainsi, tandis que le régime riche en chlore tend à abaisser le seuil, le repas qui précisément introduit du chlore dans l'organisme tend au contraire à l'élever. Il semblerait donc que l'ingestion du chlore ait sur le seuil de cette substance deux effets opposés : un effet immédiat qui serait d'élever le seuil, un effet tardif qui serait de l'abaisser.

En ce qui concerne l'action du repas, la question est très complexe. Par le repas nous introduisons assurément du chlore dans l'organisme, mais aussi de nombreux sels et substances organiques qui peuvent intervenir pour provoquer le relèvement du seuil. Le seul moyen de résoudre la question serait de rechercher si l'ingestion de chlorure de sodium, seul, a sur le seuil la même influence que le repas ; nous nous proposons de poursuivre cette étude.

Les modifications du seuil repéré à distance des repas principaux nous paraissent plus intéressantes, car leur rapport avec la variation de la teneur en chlore du régime est plus facilement apparente. L'abaissement du seuil à un régime riche en chlore est dans certains cas un phénomène pathologique, c'est-à-dire qu'il s'accompagne d'une altération de la capacité de sécrétion du rein comme le montre l'alté-

ration dans ces cas de la constante uréo-sécrétoire. Voici plusieurs exemples de ce fait :

Régime	Constante uréo- sécrétoire	Débit chloré à 14,79 o/oo et 70 kilos	Chlore ionisé du sérum	Seuil
On... 1° Déchloruré....	0,070	1,305 gr.	3,119 gr.	3,04 gr.
2° Très salé.....	0,157	9,95	3,269	2,774
Duc... 1° Peu salé.....	0,096	3,53	3,119	2,939
2° Très salé.....	0,120	7,333	3,10	2,78

Chez ces deux sujets un régime riche en NaCl a donc déterminé une altération de la constante uréo-sécrétoire et par suite il est possible d'incriminer comme cause de l'abaissement du seuil une diminution de la qualité du parenchyme rénal.

Mais ces cas sont exceptionnels ; le plus souvent, l'abaissement du seuil se produit sous l'influence d'un régime riche en chlore sans altération de la constante uréo-sécrétoire, et par suite peut être considéré comme un phénomène purement physiologique.

Le mécanisme de cette chute du seuil paraît à Ambard, Onell et nous-même être le suivant : le repas introduit du sel dans l'organisme et une augmentation passagère de la chlorémie se produit dans les heures qui suivent ; les observations qui précèdent concernant l'action du repas sur le seuil montrent ce phénomène d'une façon assez nette chez plusieurs sujets. Tel un lien élastique dont on charge

l'extrémité inférieure et qui n'acquiert que lentement son allongement définitif, le seuil, sous l'influence de la chlorémie, va se mobiliser, mais n'atteindra souvent son abaissement maximum que longtemps après l'augmentation de la teneur en chlore du sang, le plus souvent même alors que la chlorémie est relativement devenue assez basse.

Ce phénomène est encore plus net chez les sujets à constante de sécrétion très élevée qui, ainsi que nous l'avons vu précédemment, présentent, pour une faible variation du débit chloré, une variation de la chlorémie plus forte que celle d'un sujet normal. Si le seuil ne répond que lentement aux incitations de la chlorémie, on peut s'attendre à observer chez eux de forts débits chlorés avec des chlorémies faibles et inversement. L'observation suivante montre qu'il en est bien ainsi :

Houad...

Dates	Constante uréo- sécrétoire	Débit chloré à 14,79 o/oo et 70 kilos	Chlore ionisé du sérum	Seuil	Régime
14 déc.	0,580	4,000 gr.	3,13 gr.	1,97 gr.	sans sel
15	0,896	1,879	3,25	2,02	sans sel
16	0,859	2,813	2,94	1,50	salé
17	0,996	1,309	3,16	2,02	sans sel
21	0,941	3,624	3,45	1,66	salé
23	1,136	1,773	3,181	1,668	sans sel

Il nous paraît donc résulter des faits qui précèdent que le seuil du chlore s'abaisse, à un régime chloré,

sous l'influence de la chlorémie qui en résulte. Cette constatation est intéressante. Elle permet de considérer le seuil comme un élément important du mécanisme de la régulation de la teneur en chlore du sang et des humeurs. S'élevant à un régime sans sel, s'abaissant à un régime riche en chlore, il maintient sensiblement constante la teneur en chlore du milieu intérieur, constance nécessaire à la vie cellulaire.

C) ACTION DE LA THÉOBROMINE SUR LE SEUIL DU CHLORE

— On sait que la théobromine favorise l'excrétion des chlorures. L'observation rapportée par Widal, Ambard et A. Weill (1), ainsi que les faits suivants que nous avons observés avec Ambard chez deux sujets, montrent que la théobromine agit en abaissant le seuil du chlore :

OBSERVATION I : Sujet : *Cham...*

Le sujet étant soumis au régime ordinaire salé, on repère le seuil le 4 avril :

Constante uréo-sécrétoire	Débit chloré à 14,79 p. 1000 et 70 kilos	Excès sur le seuil	Chlore ionisé du sérum	Seuil
0,096	0,567 gr.	0,07 gr.	3,28 gr.	3,21 gr.

Les 4, 5, 6 et 7 avril, le sujet est mis au régime lacté (1 litre de lait par 24 heures).

Le 8, le seuil est repéré à nouveau :

0,088	1,215 gr.	0,093 gr.	3,264 gr.	3,16 gr.
-------	-----------	-----------	-----------	----------

1. *Semaine médicale*, p. 361-363, 1913.

Les 8, 9, 10 avril, le sujet reçoit en plus de la même quantité de lait, 1,50 gr. de théobromine par jour.

Le 10 avril le seuil du chlore présente la valeur suivante :

Constante uréo- sécrétoire	Débit chloré à 14,79 p. 1000 et 70 kilos	Excès sur le seuil	Chlore ionisé du sérum	Seuil
0,090	1,597 gr.	0,11 gr.	3,16 gr.	3,05 gr.

OBSERVATION II : Sujet *Rap...*

Le sujet étant soumis depuis le 16 avril au régime ordinaire salé, on repère le seuil le 20 avril :

0,140	2,812 gr.	0,234 gr.	3,158 gr.	2,924 gr.
-------	-----------	-----------	-----------	-----------

Du 20 au 29 avril, le sujet est mis au régime lacté (2 litres de lait par 24 heures) auquel on ajoute 2 grammes de théobromine.

Le 29 avril le seuil présente la valeur suivante :

0,155	5,697 gr.	0,37 gr.	3,06 gr.	2,69 gr.
-------	-----------	----------	----------	----------

Chez ces deux sujets, le seuil a donc subi un abaissement notable sous l'influence de la théobromine.

D) ACTION DU BROME SUR LE SEUIL DU CHLORE

Il n'a pas été fait d'étude systématique de l'action du brome sur le seuil du chlore ; cependant certains faits de Nencky et E. Schumow-Simanowsky (1) semblent indiquer que le brome introduit dans l'organisme a pour tendance d'abaisser le seuil du chlore :

Bereskin (2) étudiant la teneur en chlore du sang et de l'urine de chiens a trouvé les valeurs suivantes :

1. M. Nencky et E. Schumow-Simanowsky, *Studien über das Chlor und die Halogene im Thierkörper* (Arch. für exper. Pharma. und. Pathol., t. XXXIV.

2. In mémoire précédent.

	I	II	III	IV	V
Taux de chlore du sang	2,50 gr.	2,35 gr.	2,75 gr.	2,85 gr.	2,96 gr.
de l'urine	1,39 gr.	»	1,29 gr.	0,61 gr.	»

Or, chez un chien de 19,5 kilos, recevant chaque jour 800 grammes de viande, 600 centimètres cubes de lait et 2 à 5 grammes de NaBr (35 gr. en 10 jours) Nencky et Schumow-Simanowsky ont trouvé les résultats suivants :

	Brome par litre	Chlore par litre
Sang.....	3,41 gr.	1,98 gr.
Urine.....	0,85 gr.	1,27 gr.

Ces documents ne permettent évidemment pas de tirer une conclusion formelle ; nous voyons cependant que ce chien, avec une teneur en chlore du sang beaucoup plus faible que dans les exemples de Bereskin, présente une teneur en chlore de l'urine du même ordre de grandeur que dans ces mêmes exemples. Il y a donc lieu de penser que le seuil du chlore a été fortement abaissé par l'ingestion du brome.

Nous nous proposons de vérifier cette conclusion sur des données expérimentales plus précises.

*
* *
*

Voici l'ensemble des documents que nous avons recueillis concernant le seuil du chlore :

Noms	Age	Date	Heures	Régime	Poids	Volume pour 24 h.	Urée pour o/oo	Urée par 24 h.
Mag.....	22	31 janvier 4 février	10 11	Ordinaire <i>Id.</i> + 1 ^{de} ni ³ eau par jour	Kg. 60	1,331 4,520	24,08 6,14	32,50 27,80
Bou.....	22	1 ^{er} février 5 février	10 11	Ordinaire <i>Id.</i>	74	768 1,896	20,19 10,38	15,50 19,68
On.....	27	1 ^{er} février 4 février 1 ^{er} mars	10 10 10	Très salé Ordinaire Déchloruré	65	1,371 834 839	24,10 28,10 29,30	35,04 23,40 25,17
Lou.....	35	15 février 28 février	8 8	Ordinaire Déchloruré	65	2,728 1,062	10,10 29,20	27,50 31,01
Am.....	36	25 janvier 26 janvier	9 11	Ordinaire <i>Id.</i>	70	1,377 2,011	23,20 18,90	31,94 38,00
Gon.....	37	30 janvier 1 ^{er} février	8,30' 8,30'	Ordinaire <i>Id.</i>	63	1,319 1,409	20,60 17,40	27,19 24,51
M ^{lle} Fru.....	20	4 mars 10 mars	9 à jeun 9 9	Déchloruré Ordinaire <i>Id.</i>	46,20 60	688 1,794 1,843	30,30 13,30 7,10	20,80 23,80 13,08
Duc.....	40	9 janvier 16 janvier	9 9	Ordinaire Peu salé	60	2,457 1,942	9,61 14,20	23,58 27,58
Geo.....	18	20 janvier 27 janvier	9 9	Ordinaire Déchloruré	53	1,777 1,595	10,80 15,40	19,19 24,48
Hem.....	19	28 janvier 29 janvier	9 9	Ordinaire <i>Id.</i>	56	1,354 1,875	27,00 21,60	36,50 40,50
Houa.....	57	14 décembre 15 décembre 16 décembre 17 décembre 21 décembre 23 décembre	9	Sans sel <i>Id.</i> Salé Sans sel Salé Sans sel	68,5 67,0 68,0 68,0 68,5 68	4,560 2,349 2,880 2,107 3,279 2,282	7,80 6,90 6,50 7,00 6,78 7,30	35,50 16,21 18,70 14,70 22,20 16,60
Bod.....	70	29 déc. 1912 1 ^{er} janv. 1913 4 janvier		Lacté Salé depuis 30,12 Déchloruré depuis 2/1	53,0 53,5 55,6	1,570 1,714 2,234	6,70 5,40 6,40	10,55 9,20 14,20
		11 janvier 14 janvier 18 janvier 24 janvier 3 février		<i>Id.</i> <i>Id.</i> <i>Id.</i> <i>Id.</i> Chloruré	56,0 51,0 51,0 51,0 54,0	1,324 1,584 936 885 1,167	7,10 8,77 11,40 10,80 9,30	9,40 13,80 10,60 9,50 10,80
Pe.....	21	5 mars 7 mars	9 10,30'	Ordinaire <i>Id.</i>	52,0	2,380 1,604	11,7 11,60	27,80 17,50
And.....	23	2 décembre 12 janvier	9 9	Déchloruré Très chloruré	58,0 58,0	1,010 5,600	13,09 4,49	13,38 27,94

OU RÉGIME EN CHLORE

Urée 25 o/oo 70 kg.	Urée du sérum	Constante uro-sécrétoire	Cl. pour o/oo de l'urée	Cl. ionisé	Débit du Cl. ramené à 24 h.	Débit reculé à 14, 79 p. o/oo et 70 kilos	Cl. pour o/oo du sérum	Cl ionisé	Excès sur le seuil	Seuil
36,56 16,02	0,384 0,332	0,063 0,083	9,71 2,063	8,25 1,75	10,98 7,92	9,57 3,17	3,69 3,63	3,13 3,08	0,19 0,15	2,94 2,93
13,10 11,98	0,333 0,243	0,091 0,070	3,21 8,25	2,73 7,01	2,096 13,29	0,853 8,594	3,695 3,73	3,14 3,17	0,084 0,205	3,056 2,965
35,50 26,70 29,32	0,920 0,403 0,380	0,157 0,077 0,070	10,31 8,37 3,64	8,76 7,11 3,09	12,00 5,98 2,65	9,95 4,423 1,305	3,847 3,79 3,67	3,269 3,22 3,119	0,495 0,16 0,079	2,774 3,06 3,04
18,80 36,06	0,294 0,420	0,065 0,070	7,039 4,73	5,98 4,027	16,31 4,276	11,18 2,39	3,816 3,69	3,24 3,13	0,234 0,10	3,01 3,021
30,72 32,90	0,442 0,437	0,079 0,076	8,01 9,41	6,81 7,99	9,377 16,07	6,371 11,82	3,72 3,77	3,16 3,20	0,199 0,26	2,961 2,94
27,20 22,70	0,486 0,488	0,093 0,094	7,16 7,34	6,08 6,24	8,02 8,79	5,707 6,33	3,78 3,72	3,21 3,16	0,22 0,236	2,95 2,924
34,70 26,20 27,50	0,384 0,256 0,239	0,065 0,050 0,073	3,94 9,10 3,52	3,35 7,99 2,99	2,30 14,33 5,51	1,66 15,99 3,758	3,59 3,847 3,75	3,051 3,269 3,19	0,084 0,199 0,14	2,967 3,070 3,05
17,06 24,19	0,497 0,461	0,120 0,096	5,40 3,88	4,59 3,298	11,28 6,40	7,333 3,53	3,65 3,67	3,10 3,119	0,32 0,18	2,78 2,939
16,60 25,50	0,432 0,430	0,106 0,085	4,61 2,12	3,92 1,80	6,96 2,87	4,715 1,32	3,60 3,55	3,067 3,01	0,24 0,097	2,82 2,920
47,30 46,90	0,510 0,511	0,074 0,074	6,67 5,70	5,67 4,845	7,677 9,084	5,95 6,508	3,64 3,525	3,09 2,996	0,18 0,188	2,91 2,808
20,70 8,50 9,78 7,90 11,90 9,04	2,60 2,60 2,68 2,79 3,20 3,41	0,580 0,896 0,859 0,996 0,941 1,136	2,61 2,427 2,79 2,063 3,034 2,55	2,22 2,063 2,37 1,753 2,56 2,167	10,12 4,864 6,82 3,69 8,39 4,495	4,00 1,879 2,113 1,309 3,624 1,773	3,69 3,83 3,47 3,72 4,06 3,743	3,13 3,25 2,94 3,16 3,45 3,181	1,16 1,23 1,44 1,14 1,79 1,513	1,97 2,02 1,50 2,02 1,66 1,668
7,08 5,60	2,44 2,27	0,920 0,965	1,759 2,002	1,495 1,701	2,347 2,915	0,9864 1,263	3,725 4,059	3,166 3,450	0,913 1,083	2,253 2,367
9,00 6,40 10,20 9,80 8,50 8,54	2,34 2,76 2,84 3,07 3,25 2,77	0,780 1,110 0,853 0,970 1,113 0,952	1,820 1,214 1,214 1,152 1,274 1,82	1,547 1,032 1,032 0,979 1,08 1,55	3,456 1,37 1,634 0,916 0,956 1,81	1,408 0,4969 0,592 0,324 0,354 0,8047	3,847 3,84 3,695 3,762 3,66 4,00	3,269 3,26 3,14 3,197 3,11 3,40	0,925 0,78 0,655 0,552 0,66 0,86	2,344 2,48 2,485 2,615 2,45 2,54
25,50 16,52	0,332 0,293	0,065 0,073	4,672 3,46	3,97 2,94	9,45 4,71	6,598 2,83	3,61 3,54	3,07 3,01	0,17 0,12	2,90 2,89
16,13 15,03	0,268 0,448	0,067 0,115	6,67	5,67	31,75	23,75	3,94	3,35	0,56	2,79

Noms	Age	Date	Heures	Régime	Poids	Volume par 24 h.	Urée pour 0/00	Urée par 24 h.
Mor.....	19	29 janvier repas à 11 h.	10 14.30'	Ordinaire <i>Id.</i>	57	2,240 1,593	10,89 17,42	24,39 27,75
Bous.....	19	22 janvier repas à 11 h.	7 13.30'	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	59	2,034 1,420	17,47 24,08	20,43 34,19
Gab.....	20	30 janvier repas à 11 h.	10 13.30'	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	60	1,440 1,093	19,90 33,60	28,66 30,72
For.....	21	17 février repas à 12 h.	9 16	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	70	1,340 1,167	19,20 24,20	25,72 28,24
Mag.....	22	31 janvier repas à 12 h.	10 14	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	60	1,331 1,215	24,08 26,50	32,05 32,20
Gau.....	22	1 ^{er} février repas à 12 h.	10 15	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	60	1,745 936	12,80 20,10	23,33 18,81
Bou.....	22	1 ^{er} février repas à 12 h. 5 février repas à 12 h.	10 13.30' 11 14	<i>Id.</i> <i>Id.</i> <i>Id.</i> <i>Id.</i>	74	768 1,541 1,896 5,998	20,19 13,96 10,38 4,48	15,50 21,51 19,68 26,76
Cas.....	22	12 février	10 14	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	60	913 960	21,70 23,70	19,81 22,75
Dum.....	24	8 février	10 13.30'	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	78	3,497 1,753	7,55 14,35	26,40 25,15
On.....	27	1 ^{er} février repas extrême salé la veille 14 février	9.30' 14.30' 9.30' 14.30'	<i>Id.</i> <i>Id.</i> <i>Id.</i> <i>Id.</i>	65	1,371 872 834 640	24,10 30,30 28,10 30,20	35,04 26,40 23,40 19,33
Mo.....	36	6 février	9 14	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	83	984 1,255	26,90 26,26	26,40 32,95
Am.....	36	24 janvier 25 janvier 26 janvier	17 9 11	<i>Id.</i> <i>Id.</i> <i>Id.</i>	70	1,053 1,377 2,011	" 23,20 18,90	" " "
Wei.....	28	8 février	10 16	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	88	1,823 1,524	16,50 16,10	30,00 26,40
Sara.....	40	11 février	10 15	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	77	1,040 1,683	16,65 16,01	31,00 26,96
Lou.....	35	15 février	8.30' 15	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	65	2,728 736	10,10 23,20	27,50 18,20
Do.....	32	27 janvier	8 14	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	66	1,640 1,584	12,81 14,98	21,00 23,72
Vic.....	49	12 février	10 14.30'	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	70	1,748 2,736	7,50 5,00	13,10 13,60
Fou.....	25	6 février	10 14	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	93	1,524 1,344	20,23 21,88	30,83 29,40
Du.....	30	13 janvier	10.14'	<i>Id.</i>	56	3,733	10,38	38,75
Tre.....	19	9 janvier 10 janvier	14 14	<i>Id.</i> <i>Id.</i>	57	1,994 1,264	15,37 11,27	30,65 14,25

	Urée du sérum	Constante uréo-sécrétoire	Cl o/oo de l'urine	Cl ionisé	Débit du Cl ramené à 24 heures	Débit recalculé à 14,79 o/oo et 70 kilos	Cl du sérum	Cl ionisé	Excès sur le seuil	Seuil
0,320	0,308	0,072 0,058	9,284 8,19	7,89 6,96	17,673 11,087	15,86 9,349	3,768 3,871	3,202 3,29	0,286 0,177	2,916 3,113
0,403	0,429	0,078 0,068	8,555 4,915	7,272 4,178	14,79 5,932	12,31 3,745	3,61 3,59	3,068 3,051	0,273 0,131	2,795 3,920
0,416	0,477	0,076 0,069	6,917 5,339	5,879 4,535	8,466 4,867	6,234 3,148	3,574 3,543	3,037 3,011	0,189 0,122	2,848 2,889
0,330	0,382	0,069 0,072	11,771 10,254	10,005 8,674	13,406 10,122	11,04 7,739	3,665 3,713	3,115 3,156	0,229 0,200	2,886 2,956
0,384	0,375	0,063 0,060	9,71 6,614	8,25 5,621	10,98 6,829	9,57 4,917	3,69 3,72	3,13 3,16	0,19 0,133	2,94 3,027
0,397	0,386	0,090 0,087	9,769 7,524	8,304 6,395	14,49 5,986	12,68 4,597	3,574 3,622	3,034 3,078	0,320 0,186	2,714 2,892
0,333	0,308	0,091 0,078	3,21 3,46	2,73 2,94	2,096 4,53	0,853 1,912	3,695 3,598	3,14 3,06	0,084 0,105	3,056 2,955
0,243	0,250	0,070 0,076	8,25 1,638	7,01 1,392	13,29 8,349	8,594 2,450	3,73 3,79	3,17 3,221	0,205 0,119	2,965 3,102
0,385	0,388	0,083 0,076	9,223 8,677	7,839 7,316	7,157 7,023	5,827 5,769	3,59 3,64	3,051 3,09	0,200 0,182	2,851 2,908
0,333	0,333	0,092 0,080	4,611 4,369	3,919 3,713	13,704 6,509	6,337 3,088	3,737 3,77	3,176 3,20	0,231 0,140	2,945 3,06
0,920	0,498	0,157 0,089	10,31 9,284	8,76 7,89	12,0 6,88	9,95 5,417	3,847 3,79	3,269 3,220	0,495 0,207	2,774 3,013
0,403	0,453	0,077 0,093	8,37 8,37	7,11 7,11	5,93 4,55	4,423 3,401	3,79 3,798	3,220 3,228	0,16 0,171	3,06 3,057
0,403	0,384	0,083 0,071	8,13 4,36	6,91 3,70	6,799 4,643	3,924 1,96	3,743 3,634	3,181 3,088	0,164 0,099	3,017 2,989
»	0,442	0,076 0,079	6,67 8,01	5,66 6,81	5,959 9,377	3,691 6,371	3,65 3,72	3,10 3,16	0,146 0,199	2,954 2,961
0,437	0,307	0,076 0,069	9,41 8,98	7,99 7,63	16,07 13,909	11,82 7,957	3,77 3,743	3,20 3,181	0,26 0,194	2,94 2,987
0,320	0,371	0,078 0,103	8,919 11,771	7,581 10,005	11,553 10,405	7,434 7,791	3,762 3,79	3,197 3,220	0,212 0,287	2,985 2,933
0,384	0,341	0,086 0,077	10,436 7,039	8,870 5,98	14,928 16,31	10,523 11,18	3,762 3,816	3,197 3,24	0,278 0,23	2,919 3,01
0,294	0,408	0,067 0,102	4,854 4,73	4,125 2,32	3,036 3,80	1,728 1,598	3,816 3,59	3,243 3,05	0,101 0,13	3,143 2,92
0,448	0,320	0,101 0,120	1,76 4,368	1,496 3,712	2,37 6,488	0,80 3,253	3,56 3,743	3,02 3,181	0,09 0,216	2,93 2,965
0,332	0,384	0,135 0,084	2,184 5,703	1,856 4,847	5,078 7,387	1,801 3,186	3,64 3,810	3,090 3,238	0,181 0,149	2,909 3,088
0,384	0,559	0,084 0,102	5,703 1,941	4,847 1,649	6,514 6,156	2,810 2,599	3,720 3,816	3,16 3,243	0,140 0,164	3,02 3,079
0,614	0,540	0,113 0,157	2,487 2,233	2,113 1,898	4,213 2,399	1,957 1,056	3,78 3,762	3,210 3,197	0,157 0,161	3,053 3,036

II. — ÉTUDE DU SEUIL DU GLUCOSE

L'étude précise du seuil du glucose est encore à faire ; cependant les documents qui ont été publiés sur les glycosuries permettent de concevoir dans ses grandes lignes la physiologie de ce seuil.

C'est Claude Bernard, comme on sait, qui découvrit la notion de seuil pour la sécrétion rénale, en constatant que, dans certains diabètes expérimentaux, le sucre du sang passe dans l'urine quand la glycémie, dépassant les taux habituels, devient égale ou supérieure à 3 p. 1000.

Nous avons eu l'occasion de rechercher le seuil du glucose chez deux diabétiques, et les seuils trouvés ont été assez voisins de 3 p. 1000 :

	Constante uréo- sécrétoire	Glucose à raison des 24 heures	Glycémie (plasma)	Seuil calculé
Frit.....	0,110	217,76 gr.	3,96 gr.	2,65 gr.
Gour.....	0,119	45,94 gr.	3,58 gr.	3,11 gr.

Claude Bernard admettait que ce taux de 3 p. 1000 est une valeur fixe. Il n'est plus possible de conserver actuellement cette manière de voir. On a observé en effet que chez certains sujets du glucose peut passer dans l'urine pour une glycémie inférieure à 3 grammes par litre. En voici quelques exemples :

CAS DE WEILAND (1) : cas 1 : Glycosurie avec 23 et 37 gr. p. 1000 dans l'urine. Glycémie comprise entre 0,54 et 1 gr. p. 1000.

Cas 2 : Glycosurie de 8,8 p. 1000 et glycémie de 0,79.

CAS DE TACHAU (2) : Glycosurie de 7 p. 1000 et glycémie de 1,09.

CAS DE FRANK (3) : cas 1 : Glycosurie de 2 à 5 p. 1000 et glycémie du plasma de 0,9 à 1,06 p. 1000.

Cas 2 : Glycosurie de 3 à 6,5 p. 1000 et glycémie 0,8.

Il faut donc admettre que le seuil du glucose, de même que celui du chlore, n'est pas fixe d'un sujet à l'autre ; les faits que nous allons maintenant exposer vont montrer que le seuil du glucose peut varier chez un même sujet.

A. — INFLUENCE DU GLUCOSE SUR LE SEUIL

L'introduction du glucose dans l'organisme peut déterminer un abaissement du seuil de cette substance : Lépine (4) a constaté que, si l'on injecte une solution de glucose dans la jugulaire d'un chien, l'urine contient encore du glucose alors que l'hyperglycémie a cessé. Lamy et Mayer (5) ont constaté des faits analogues.

1. Weiland, Deutsch. Archiv. für klin. Med., t. CII, p. 172.

2. Tachau, Deutsch. Archiv. für klin. Med., t. CIV, p. 448.

3. Frank, Archiv. für experim. Pathol. und Pharmak., t. LXXII, 6, pp. 387-444.

4. Lépine, C. R. Soc. Biol., 1900 1^{er} décembre.

5. Lamy et Mayer, C. R. Soc. Biol., 1905, 22 juillet.

Chez un sujet présentant de la glycosurie alimentaire, nous avons observé que la glycosurie coïncidait avec une teneur du plasma en glucose très diminuée et par suite un seuil très abaissé :

Le sujet étant à jeun, le matin, et les urines ne contenant pas de glucose, on prélève du sang sur lequel on dose la glucose : la glycémie du plasma est de 0,882 gramme par litre. A 11 heures on fait ingérer une forte quantité de glucose.

A 3 heures, les urines étant réductrices, on prélève simultanément du sang et de l'urine. On dose l'urée et le glucose dans les échantillons :

Constante uréo- sécrétoire	Glucose p. 1000 dans l'urine	Glucose ramené à 24 heures	Glucose recalculé à 75 p. 1000	Glucose du plasma	Seuil
0,064	1. 55 gr.	1,26	0,18 gr.	0,470	0,444

Il serait intéressant de rechercher, chez les diabétiques ordinaires dont on peut faire varier le débit glycosique dans l'urine par le régime, si le seuil est influencé par les variations de débit du glucose, comme c'est le cas pour le chlore.

B. — ABAISSEMENT DU SEUIL DU GLUCOSE CONSÉCUTIF A UNE PIQÛRE DE LA PARTIE SUPÉRIEURE DE LA MOËLLE

Lépine (1), après piquûre de la moëlle à 1 centimètre au-dessous du bulbe et un peu à gauche, a observé les faits suivants :

1. R. Lépine, *le Diabète*. Paris, 1909, p. 252-253.

Le sucre du sang baisse progressivement de 1 gr. à 0,80 gramme et cependant les urines contiennent de 3,5 à 7,2 grammes de glucose par litre.

Par ailleurs le taux de l'urée s'est peu modifié. La piqure de la moëlle a donc eu pour effet d'abaisser le seuil du glucose.

C. — ACTION DE CERTAINES SUBSTANCES SUR LE SEUIL DU GLUCOSE

1) *Action de la phlorizine.*

La phlorizine provoque le passage du glucose dans l'urine sans augmentation de la glycémie. Les interprétations les plus diverses de ce phénomène ont été proposées. Les faits que nous avons recueillis en 1912 avec E. de Sa nous paraissent établir nettement que la glycosurie phlorizique résulte d'un abaissement du seuil du glucose, abaissement qui peut être tel que le seuil soit annulé.

Nos expériences ayant été exposées dans le précédent chapitre, nous ferons simplement remarquer ici les deux faits suivants : d'une part, il n'existe pas de rapport entre la quantité de phlorizine injectée et l'abaissement du seuil ; d'autre part, l'ingestion d'eau semble diminuer l'abaissement du seuil : voici les résultats observés chez un sujet auquel nous avons fait ingérer de l'eau :

	Quantité de phlorizine injectée	Quantité d'eau ingérée	Seuil
1°	22,5 ctgr.		0,08 gr.
2°	40		0,09
3°	40	400 gr.	0,46
4°	44	600	0,50

L'ingestion d'eau paraît donc avoir gêné l'abaissement du seuil du glucose chez ce sujet.

2) *Action de diverses autres substances.*

Un certain nombre de substances semblent agir comme la phlorizine en provoquant la glycosurie par abaissement du seuil du glucose : les extraits glandulaires en injections intraveineuses (1), le sublimé en injections intraveineuses, le nitrate d'urane et le chromate de potasse en injections sous-cutanées (2) provoquent en effet des glycosuries sans hyperglycémie.

*
* * *

De même que le seuil du chlore, le seuil du glucose est donc mobile. Substance précieuse, le rein lui oppose une barrière qu'il ne franchit pas dans les conditions physiologiques. Chez certains individus cependant dont le seuil paraît être plus facilement

1. Lépine et Boulud, C. R., 10 décembre 1906.

2. Frank, Arch. fur exper. Pathol. und Pharmak., t. LXXII, 6, 3 juillet 1913.

mobilisable, dans des conditions de métabolisme des sucres qui semblent normales, la barrière rénale peut s'abaisser jusqu'à laisser passer le glucose dans l'urine : c'est le cas des sujets présentant de la glycosurie sans hyperglycémie, et du sujet dont nous rapportons l'observation plus haut et chez lequel nous avons constaté de la glycosurie alimentaire.

En dehors des conditions à proprement parler physiologiques, le seuil du glucose peut encore s'abaisser sous l'influence de plusieurs agents, parmi lesquels il faut citer avant tout la phlorizine, et cela beaucoup plus fortement que le seuil du chlore sous l'influence de la théobromine.

III. — ÉTUDE DU SEUIL DE L'EAU

Il n'existe pas de faits expérimentaux propres à établir d'une manière formelle l'existence d'un seuil de l'eau ; en d'autres termes, on n'a pas encore réalisé d'expérience au cours de laquelle, pour une valeur donnée de la teneur en eau du plasma, l'anurie complète se produisit. Cependant l'existence d'un seuil de l'eau, déjà admise par Magnus, est évidente : on ne concevrait pas en effet une circulation du sang s'effectuant sur un sang privé d'eau. Qu'il existe un seuil de l'eau, la chose ne nous paraît donc pas contestable.

Par analogie avec ce que nous avons constaté pour les autres substances avec seuil, nous sommes dès lors amené à considérer que le débit de l'eau est fonction de l'excès de la teneur en eau du sérum sur le seuil, en d'autres termes qu'il existe une constante aquo-sécrétoire comme il existe une constante glyco-sécrétoire ou une constante chloro-sécrétoire, et de plus, toujours par analogie, que cette constante aquo-sécrétoire est identique aux constantes de sécrétion des autres substances.

Nous allons essayer de préciser la forme de cette constante aquo-sécrétoire.

Rappelons que la forme générale de la constante d'une substance à seuil d'excrétion est la suivante :

$$\frac{\text{taux dans le sérum} - \text{seuil}}{\text{Débit}} \times \frac{\text{concentration urinaire}}{\text{concentration étalon}}$$

Examinons les éléments de ce rapport que peut nous fournir l'expérimentation.

Le taux de l'eau du sérum est facile à connaître : nous l'avons évaluée au moyen du réfractomètre.

Le débit est représenté par le volume urinaire ramené à 24 heures.

Quant au rapport $\frac{\text{concentration urinaire}}{\text{concentration étalon}}$, il nous

est impossible de l'apprécier dans le cas de l'eau : au point de vue du mécanisme de la sécrétion rénale, nous devons en effet considérer la concentration d'une substance par rapport au solvant dont elle est extraite par le rein. Ainsi pour le chlore, le glucose, que le rein extrait de l'eau du plasma, nous avons envisagé leur concentration par rapport à l'eau. Or l'eau elle-même est extraite par le rein du complexe plus ou moins lâche qu'elle forme avec l'albumine du plasma : c'est donc par rapport à l'albumine de l'urine qu'il conviendrait d'étudier la concentration de l'eau dans l'urine ; celle-ci ne contenant pas d'albumine, il est impossible d'apprécier les variations de la concentration de l'eau dans l'urine. Or ces variations, pour les autres substances que nous

avons étudiées, présentent un grand intérêt, car elles permettent de ne pas avoir à tenir compte d'une manière directe des variations de la circulation rénale. La raison en est la suivante : quand la circulation dans le rein s'accélère, il y a à la fois chute de la concentration dans l'urine et augmentation du débit, inversement quand la circulation dans le rein se ralentit, il y a augmentation de la concentration dans l'urine et diminution du débit. Recalculer pour l'urée, par exemple, les débits observés en fonction d'une concentration étalon, c'est-à-dire en les multipliant par le rapport $\sqrt{\frac{C}{5}}$, revient donc à comparer

ces débits pour des vitesses de circulation dans le rein semblables. La correction de concentration n'étant pas possible pour l'eau, il devient donc nécessaire d'étudier, à la place du rapport précédent, le facteur vitesse de la circulation dans le rein.

Dans les expériences que nous allons maintenant exposer nous nous sommes proposé de rechercher le mécanisme des polyuries consécutives à l'ingestion d'eau.

Nous avons procédé de la façon suivante :

A des sujets dont les urines étaient recueillies de demi-heure en demi-heure, et dont l'hydrémie était évaluée sur le sang prélevé dans l'intervalle des sondages, on faisait ingérer en une fois 800 grammes d'eau à la fin de la première demi-heure.

Voici les résultats obtenus chez plusieurs sujets :

Sujets	Eau ingérée	URINES			SANG	
		Durée du recueil de l'urine	Vol. d'urine recueillie	Volume ramené à 24 heures	Eau du sérum par litre	Index réfracto- métrique
Cro...., o, 8 l. à 8 h. 35.....		8 h. 02 à 8 h. 35	20 cm ³	0, 873 litres	915,00	61,5
		8 h. 35 à 9 h. 08	16	0, 698		
		9 h. 08 à 9 h. 40	27	1, 215	909,90	63,1
		9 h. 40 à 10 h. 10	58	2, 784	906,14	68,0
		10 h. 10 à 10 h. 40	32	1, 535	892,75	71,5
Moun..., Id. à 8 h. 35.....		8 h. 02 à 8 h. 35	37	1, 660	919,36	59,0
		8 h. 35 à 9 h. 08	70	3, 054		
		9 h. 08 à 9 h. 40	148	9, 687	951,52	58,0
		9 h. 40 à 10 h. 10	138	6, 624	920,44	58,5
Jou..., Id. à 8 h. 55.....		8 h. 25 à 8 h. 55	13	0, 624	917,20	60,0
		8 h. 55 à 9 h. 25	8	0, 384	915,06	61,0
		9 h. 25 à 9 h. 56	38	1, 824		
		9 h. 56 à 10 h. 25	34	1, 532	920,40	58,5
		10 h. 25 à 10 h. 55	16	0, 768	917,20	60,0
Neig..., Id. à 8 h. 35.....		8 h. 00 à 8 h. 35	23	0, 917	919,36	59,0
		8 h. 35 à 9 h. 08	15	0, 654		
		9 h. 08 à 9 h. 40	17	0, 612	917,20	60,0
		9 h. 40 à 10 h. 10	22	1, 056	919,36	59,0
		10 h. 10 à 10 h. 41	38	1, 824	926,92	55,5
Nicol..., Id. à 9 h. 10.....		8 h. 20 à 9 h. 10	15	0, 720	904,38	66,0
		9 h. 10 à 9 h. 20	25	1, 100	910,78	63,0
		9 h. 20 à 9 h. 50	126	6, 048	900,14	68,0
		9 h. 50 à 10 h. 20	240	11, 620	906,50	65,0
Nau..., Id. à 8 h. 30.....		8 h. 00 à 8 h. 30	20	0, 950	910,78	63,0
		8 h. 30 à 9 h. 00	19	0, 912	917,20	60,0
		9 h. 00 à 9 h. 30	82	3, 936	912,92	62,0
		9 h. 30 à 10 h. 00	271	13, 008	917,20	60,0

(Suite du tableau de la page précédente)

Rou..., Id. à 8,30.....	8 h. 00 à 8 h. 30 8 h. 30 à 9 h. 00 9 h. 00 à 9 h. 30 9 h. 30 à 10 h. 00	33 55 170 263	1,585 2,640 8,160 12,624	906,50 906,44 906,50 912,92	65,0 65,5 65,0 62,0
Durl..., 0,80.....	1/2 heure avant 1 ^o 1/2 heure après 2 ^o 1/2 heure après 3 ^o 1/2 heure après		1,806 1,344 1,392 1,104	910,78 919,36	63,0 59,0
Reg..., 0,8	1/2 heure avant 1 ^o 1/2 heure après 2 ^o 1/2 heure après 3 ^o 1/2 heure après		0,820 0,945 3,000 3,870	919,36	59,0
Bob..., 0,8	1/2 heure avant 1 ^o 1/2 heure après 2 ^o 1/2 heure après 3 ^o 1/2 heure après		1,358 1,654 11,250 8,170	908,64 906,50	64,0 65,0
Larc..., 0,8	1/2 heure avant 1 ^o 1/2 heure après 2 ^o 1/2 heure après 3 ^o 1/2 heure après		0,770 12,810 2,653	913,90 919,36	62,0 59,0
Mor..., 0,8	1/2 heure avant 1 ^o 1/2 heure après 2 ^o 1/2 heure après 3 ^o 1/2 heure après		1,037 4,340 6,459 3,050	913,90 915,10	62,0 61,1
Dev..., 0,8	1/2 heure avant 1 ^o 1/2 heure après 2 ^o 1/2 heure après 3 ^o 1/2 heure après		1,305 1,254 1,440 1,212	904,38 908,7 904,38 905,35	66,0 64,0 66,0 65,0
Houd..., 0,8	1/2 heure avant 1 ^o 1/2 heure après 2 ^o 1/2 heure après 3 ^o 1/2 heure après		0,960 1,348 7,155 1,440	915,5 918,20	60,8 59,6

Le premier fait qui se dégage de ces expériences est le suivant : les plus grands débits ne correspondent pas aux teneurs du sérum en eau les plus fortes, mais le plus souvent au contraire à une diminution de l'hydrémie.

La même conclusion ressort des expériences de Lamy et Mayer (1), qui, après injection dans les veines de chiens de cristaalloïdes en solution dans l'eau, obtinrent les résultats suivants :

Durée de l'expérience	Teneur du sang en eau par litre	Volume d'urine ramené à 24 heures
I 30'	762 gr.	950 cm ³
Injection de 20 gr. de NaCl dans 250 gr. d'eau.		
15'	783	1152
45'	786	187
II 20'	837	72
Injection de 30 gr. d'urée dans 50 cm ³ d'eau.		
15 ³	794	3830
30'	789	1036
45'	782	57,6
III 30'	801	86,4
Injection de 30 gr. d'urée dans 50 cm ³ d'eau.		
15'	800	4320
30'	755	1584
60'	834	158
IV 30'	781	43,2
Injection de 20 gr. d'urée dans 60 cm ³ d'eau.		
20'	778	1324,8
50'	782	244,8

1. Lamy et Mayer, Journ. de Physiol. et de Pathol. générale,
2 mars 1906, p. 262.

Étant donné qu'il n'existe pas de rapport entre la teneur en eau du sérum et le débit de l'eau urinaire, et que la teneur en eau du sérum varie peu au cours d'une même expérience où les débits urinaires varient dans de grandes proportions, on peut se demander si les grands débits d'eau ne correspondraient pas à une modification de la constante aquo-sécrétoire. Ne pouvant étudier celle-ci directement nous avons évalué avec Joachimmidès, la constante uréique avant et au cours de la polyurie.

Voici les résultats obtenus :

Sujets	Eau ingérée	Volume d'urineramené à 24 h.	Concentration de l'urée dans l'urine	Urée ramenée à 24 heures	Urée ramenée 25 p. 1000 et 70 kilos	Teneur du sérum en urée	Constante uréo-sératoire
Durl..... (76 kilos)							
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant.	1,806 lit.	16,80 gr.	30,34 gr.	22,79 gr.	0,473 gr.	0,099
1° — — — — —	après.....	1,344	18,53	24,90			
2° — — — — —	— — — — —	1,392	19,30	26,86	21,71	0,463	0,099
3° — — — — —	— — — — —	1,104	19,16	21,15			
Reg..... (68 kilos)							
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant.	0,820	27,40	22,47	24,19	0,635	0,129
1° — — — — —	après.....	0,945	27,10	25,50			
2° — — — — —	— — — — —	3,000	11,80	35,40	24,99	0,615	0,123
3° — — — — —	— — — — —	3,870					
Bob..... (62 kilos)							
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant.	1,358	9,92	15,24	10,80	0,346	0,106
1° — — — — —	après.....	1,654	13,57	22,48			
2° — — — — —	— — — — —	11,250	2,37	26,66	9,21	0,322	0,106
3° — — — — —	— — — — —	8,170	3,13	25,56			
Larc..... (70 kilos)							
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant.	0,770	16,78	12,92	10,58	0,328	0,101
1° — — — — —	après.....						
2° — — — — —	— — — — —	12,810	2,34	29,98	9,11	0,317	0,105
3° — — — — —	— — — — —	2,653					
Mor..... (56 kilos)							
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant.	1,037	16,09	16,59	16,59	0,376	0,092
1° — — — — —	après.....	4,340	8,07	37,02			
2° — — — — —	— — — — —	6,459	4,66	30,09	16,23	0,369	0,092
3° — — — — —	— — — — —	3,050	9,10	27,75			
Dev..... (70 kilos)							
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant.	1,305	6,99	0,12	4,85	0,484	0,220
1° — — — — —	après.....	1,554					
2° — — — — —	— — — — —	1,440					
3° — — — — —	— — — — —	1,212	8,37	10,14	5,84	0,480	0,200

Si donc nous admettons l'identité des constantes uréo et aquo-sécrétoires comme semble le permettre l'identité que nous avons constatée des constantes de sécrétion des autres substances que nous avons étudiées dans les précédents chapitres, nous sommes amenés à considérer que la polyurie constatée au cours de nos expériences ne résulte pas d'une modification de la constante aquo-sécrétoire.

Deux hypothèses restent possibles pour expliquer la polyurie :

Une variation de l'excès de l'eau du sérum sur le seuil, c'est-à-dire, puisque l'hydrémie varie très peu, un abaissement du seuil de l'eau.

Ou, une modification de la vitesse de la circulation rénale.

Dans nos expériences effectuées sur l'homme, il ne nous a pas été possible d'apprécier ce dernier facteur. Lamy et Mayer, dans leurs expériences effectuées sur des chiens, ont pu évaluer la vitesse de circulation et voici les résultats qu'ils ont obtenus :

Durée de l'expérience	Vitesse du sang (20 cm ³ en) :	Teneur du sang en eau p. 1000	Débit de l'eau du sang en 10'	Débit urinaire ramené à 24 h.
I) 30'	9 secondes	762 gr.	1015 cm ³	950 cm ³
Inject. 20 gr. NaCl dans 250 gr. d'eau.				
15'	6 —	783	1566	1152
45'	9 —	786	1047	187
II) 20'	3 —	837	3348	72

Inject. 30 gr. d'urée dans 50 cm ³ d'eau.					
15'	6	—	794	1598	3830
30'	11	—	789	860	1036
45'	14	—	782	670	57,6
III) 30'	6	—	801	1602	86,4
Inject. 30 gr. d'urée dans 50 cm ³ d'eau.					
15'	6	—	800	1600	4320
30'	6	—	755	1510	1584
60'	12	—	834	834	158
IV) 50'	13	—	781	720	43,2
Inject. 20 gr. d'urée dans 60 cm ³ d'eau.					
20'	10	—	778	933	1324,8
50'	18	—	782	520	244,8

On voit donc par ces expériences que, l'hydrémie variant peu, et la vitesse de circulation du sang restant sensiblement la même alors que les débits urinaires varient dans de grandes proportions, nous sommes amenés à considérer la polyurie comme due à un abaissement du seuil de l'eau.

Il nous semble permis d'admettre que, dans nos expériences, les polyuries obtenues par ingestion d'eau ont le même mécanisme.

Le seuil de l'eau peut donc être considéré comme mobile, de même que les seuils du chlore et du glucose, et l'ingestion d'eau ou l'injection intraveineuse de cette substance provoque un abaissement du seuil de l'eau, de même que l'ingestion du chlore provoque l'abaissement du seuil de sécrétion de cette substance.

Le mécanisme de l'abaissement du seuil de l'eau après ingestion de cette substance nous paraît, d'après les résultats du premier tableau (1), être le suivant : aussitôt, après l'ingestion on observe une augmentation passagère de la teneur en eau du sérum (sujets Nicol... et Nau...) puis, quand l'hydrémie est revenue à sa valeur initiale ou même lui est devenue inférieure, la polyurie s'établit, polyurie à laquelle nous avons admis que correspond un abaissement du seuil de l'eau. Nous proposons donc l'explication suivante de l'abaissement du seuil de l'eau : l'ingestion de l'eau détermine une augmentation de la teneur en eau du sérum, qui à son tour provoque l'abaissement du seuil de l'eau (2). Cette explication est donc analogue à celle que nous avons proposée avec Ambard et Onell pour l'abaissement du seuil du chlore à un régime riche en chlore.

Les propriétés du seuil de l'eau seraient donc très voisines de celles du seuil du chlore, à une différence de degré près ; le seuil de l'eau paraît en effet beaucoup plus facilement mobilisable, plus souple vis-à-vis des incitations de la teneur en eau du sérum, et constituant par suite un régulateur remarquablement sensible de la teneur du sang en eau.

Il y aurait lieu, comme nous l'avons fait pour le chlore et le glucose, d'étudier l'action sur le seuil de l'eau de diverses substances qui paraissent avoir

1. Il conviendrait, afin de vérifier cette hypothèse, d'évaluer la teneur en eau du sérum à intervalles très rapprochés (toutes les 5 minutes, par exemple) après l'ingestion de l'eau.

2. Voir pages 255-256.

une action sur la diurèse, la théobromine, l'extrait hypophysaire (Magnus et A. Schæfer), etc... dans des expériences où seraient évaluées à la fois la teneur du sang en eau et la vitesse de circulation du sang.

Chez plusieurs sujets nous avons observé, après ingestion de théobromine, une augmentation du volume urinaire sans modification de l'hydrémie, comme dans l'exemple suivant :

Rap...

	Teneur en eau du sérum	Volume urinaire ramené en 24 h.
Le 20 avril	910,8 gr.	1,776 litres
Du 20 au 29 avril le sujet reçoit 2 gr. de théobromine par jour.		
Le 29 avril	910,8 gr.	2,880

Il y aurait donc lieu de déterminer si ces polyuries résultent d'une augmentation de la vitesse de la circulation ou d'un abaissement du seuil de l'eau ce qui est plus vraisemblable.

*
* *
*

De même que nous avons constaté l'existence de glycosuries sans hyperglycémie, ou même avec hypoglycémie, de même il semble qu'il existe des sujets polyuriques par abaissement du seuil de l'eau : ces faits correspondent à ce que l'on a appelé le *diabète insipide* ou *polyurie essentielle*.

Voici l'observation d'un sujet qui, brûlé fortement aux deux jambes, le 16 novembre 1912, présenta les jours suivants une polyurie qui alla en augmentant, s'accompagnant d'une soif intense. Le sujet très sur

veillé n'ayant pu boire qu'à sa soif, il est évident que la polyurie observée n'a rien de commun avec la polyurie qui suit l'ingestion volontaire de boissons abondantes prises sans soif.

Voici les volumes urinaires constatés :

Dates			Volumes urinaires	
—			—	
17	novembre	1912	2	litres
18	—	—	2	—
19	—	—	1,9	—
20	—	—	3	—
21	—	—	2,5	—
22	—	—	2,1	—
23	—	—	4,7	—
24	—	—	6	—
25	—	—	5	—
26	—	—	6,7	—
27	—	—	5,5	—
28	—	—	6,3	—
29	—	—	6,2	—
30	—	—	6,6	—
1 ^{re}	déc.	—	8,0	—
2	—	—	5,7	—
3	—	—	6	—
4	—	—	3,8	—
5	—	—	3,7	—
6	—	—	3,7	—
7	—	—	3	—
8	—	—	3	—
9	—	—	3	—
10	—	—	3,7	—
11	—	—	2,7	—

Le mécanisme de ces polyuries a été discuté.

Pour Tallquist et Lichtwitz la polyurie serait due à l'incapacité du rein de concentrer. Cette explication est valable chez les individus présentant le syndrome morbide appelé néphrite interstitielle ou syndrome azotémique, lesquels doivent avoir un grand volume

urinaire pour éliminer les substances excrémentitielles dont ils ne peuvent assurer l'excrétion par le simple mécanisme de l'élévation de la concentration urinaire, leur pouvoir de concentrer étant très diminué ; l'explication de Tallquist et Lichtwitz, comme le fait remarquer Ambard, n'est pas soutenable.

S'il est vrai, en effet, que, au cours de leur grande polyurie, les sujets atteints de diabète insipide vrai ont des concentrations faibles d'urée et chlorures dans l'urine, leur pouvoir de concentration reste intact. Si on leur fait ingérer de l'urée, on observe chez eux des concentrations supérieures à celles qu'ils présentent spontanément ; c'est ce que montrent les observations suivantes :

Lichtwitz (1), chez un sujet atteint de diabète insipide et dont la concentration d'urée dans l'urine était comprise entre 4 et 6 grammes par litre, trouve après ingestion de 20 grammes d'urée, 13 gr. 6 par litre, chiffre qui, étant données les conditions où il a été obtenu, est loin de présenter la concentration maxima du sujet.

Ambard et Aubertin (2), chez un diabétique qui urinait l'urée à 7 o/oo, trouvent après ingestion d'urée 30 o/oo dans l'urine.

Enfin, chez le sujet dont nous rapportons plus haut l'observation, nous avons trouvé une concentration de 13 gr. 4 d'urée par litre.

1. Lichtwitz, Arch. für exper. Phathol. und Pharmak, t. LXV 1, 2, avril 1912, p. 128.

2. Ambard et Aubertin, Soc. médic. des Hôpitaux, 6 mars 1914.

La polyurie ne semble pas non plus dépendre d'une incapacité du rein à concentrer le chlore.

Tallquist (1) lui-même, chez un sujet qui ne concentrait le NaCl qu'à 3 gr. 7 à 6 grammes par litre, a observé après ingestion de 20 grammes de NaCl, une concentration de 9,9 dans l'urine.

Lichtwitz a fait les mêmes constatations.

Il existe d'ailleurs une preuve indirecte que la polyurie au cours du diabète insipide ne relève pas d'une incapacité du rein à concentrer le chlore : les sujets atteints de polyurie essentielle examinés par Ambard avaient une constante uréo-sécrétoire normale ; notre sujet avait une constante uréo-sécrétoire de 0 gr. 076. Or d'après ce que nous avons vu précédemment, à une constante uréo-sécrétoire normale correspond une concentration maxima de l'urée normale, c'est-à-dire, voisine de 50 0/00, et, puisque les concentrations maxima de l'urée et du chlore sont isotoniques entre elles, ainsi que l'ont constaté Ambard et A Weill (2), et que nous l'avons vérifié avec Onell (3), ces mêmes sujets ont une concentration maxima du chlore qui est d'environ 29 grammes par litre. Les concentrations en chlore qu'ils ont présentées au cours de leur grande polyurie ayant été très inférieures à ce chiffre, on est en droit de rejeter l'interprétation de Tallquist et Lichtwitz, et d'admettre, comme le propose Ambard, que le méca-

1. Tallquist, Zeits. für Klin. Méd., 8 février 1903, p. 181.

2. L. Ambard et A Weill, *la Sécrétion rénale des chlorures* (Semaine méd. 8 mai 1912).

3. H. Chabanier et C. Lobo-Onell, *Isotonie des concentrations maxima* (Arch. Urol. de la Clin. de Necker, t.1, fasc. 2, 30 juin 1913).

nisme du diabète insipide consiste dans un abaissement du seuil de l'eau.

Tels sont concernant la sécrétion de l'eau les faits dont il est actuellement possible de tirer parti. Ils sont loin d'être précis, mais ils permettent cependant de comprendre les caractères généraux de la sécrétion de l'eau, de comparer le seuil de l'eau au seuil du chlore et du glucose, et de considérer l'analogie de fonctionnement des différents seuils. Ils permettent en outre de comprendre dans quel sens devront être dirigées les investigations futures.

IV. — ÉTUDE DU SEUIL DU BROME

L'étude précise de la sécrétion du brome par le rein est à faire, cependant les faits observés par divers auteurs chez l'animal, et par Ambard et nous-même chez l'homme, permettent d'en comprendre les principaux caractères.

Nencky et Schumow-Simanowsky (1), Kunkel (2), et Fessel (3) ont constaté le fait fondamental suivant: lorsqu'on fait ingérer à un chien ou à un chat du brome sous forme de bromure alcalin, il en passe seulement des traces dans l'urine et le brome s'accumule dans le sang, surtout dans les globules, comme l'a constaté Kunkel.

Voici quelques-uns des faits observés par ces auteurs :

1° NENCKY ET SCHUMOW-SIMANOWSKY.

Un chien de 19 kgr. 5 reçoit par jour 800 grammes de viande, 600 centimètres cubes de lait, et 2 à 5 grammes de

1. M. Nencky. und E. Schumow-Simanowsky, *Studien über das Chlor und die Halogene im Thierkörper* (Arch. für exp. Pharmak und Pathol., 34, pp. 313-333).

2. Kunkel, *Ueber Brom retention im thierischen Organismus bei Darreichung von Bromalkalien* (Sitzungsber. d. phys. med. Gesell zu Würzburg., 1898, p. 42).

3. F. Fessel, *Ueber das Verhalten des Broms im Thierkörper* (Münch. Med. Woch., 1899 p. 1270-1273).

NaBr, en tout pendant 10 jours : 38 grammes de NaBr. Il présente alors les taux suivants de brome (par litre) :

Sang.....	3 gr. 41
Sang.....	3 gr. 8
Et dans l'urine, seulement :.....	0 gr. 85

2° FESSEL :

Trois chiens qui avaient reçu du brome présentèrent les teneurs suivantes dans le sérum et les globules :

	Chien 1 (14 gr. de Br.)	Chien 2 (7 gr. 5 de Br.)	Chien 3 (6 gr. 5 de Br.)
Sérum...	0,867 gr. de Br. 0/00	1,090 gr. de Br. 0/0	1,195 gr. 0/0
Globules.	0,595 — —	0,87 — —	0,869 —

3° KUNKEL :

Faisant ingérer à des chiens et des chats du brome constate une faible élimination par l'urine, le brome étant retenu dans l'organisme, dans le sang surtout, qui va jusqu'à contenir 0,52 pour 0/00 de NaBr. et 0,3 0/0 de NaCl de son extrait sec pour le sang total.

4° Chez l'homme nous avons constaté avec Ambard le même phénomène : des sujets ayant ingéré de 5 à 7 grammes de bromure de sodium ne présentaient, les heures qui suivaienl l'ingestion et plusieurs jours après, que des traces de brome dans l'urine.

La conclusion qui paraît se dégager de ces faits est la suivante: le brome introduit dans l'organisme, au lieu de s'éliminer librement par le rein, rencontre, au niveau de celui-ci, une barrière : en d'autres termes le brome possède un seuil de sécrétion.

Au lieu de rejeter immédiatement le brome ingéré, comme il ferait pour l'iode, les salicylates, l'organisme retient le brome, substance qui lui est

cependant complètement étrangère dans les conditions de vie actuelles, par un seuil aussi élevé que ceux par lesquels il retient dans le milieu vital le chlore et le glucose, substance indispensable à la vie cellulaire. Fait encore plus singulier : le brome ainsi introduit dans l'organisme chasse le chlore des diverses sécrétions : du suc gastrique par exemple (Nencky et Schumow-Simanowsky), et du sang ; au lieu de chlore, substance dans laquelle ils sont habitués de baigner, c'est du brome que le sang mène désormais aux tissus. Il est permis de se demander s'il ne s'agit pas là de la transmission d'un caractère physiologique encore présent dans certains groupes inférieurs de la série animale, et qui n'a plus l'occasion de se manifester dans les conditions ordinaires et actuelles du milieu vital chez les vertèbres supérieurs. S'il en est vraiment ainsi on pourrait admettre l'idée d'une transmission de propriétés fonctionnelles correspondant à la transmission de caractères morphologiques depuis longtemps constatée. Ayant incidemment à sa disposition du brome, l'organisme met en jeu le mécanisme de rétention de cette substance, la prend à la place du chlore dans son milieu intérieur et dans les différents tissus, et va la retenir le plus longtemps possible, aveuglément, même si cette substitution doit avoir des conséquences funestes : comme c'est le cas pour le chat, chez lequel des troubles nerveux ne tardent pas à apparaître, suivis plus ou moins rapidement de la mort.

Le seuil du brome présente des *propriétés* très particulières ainsi que le montrent les faits suivants : 1° Nencky et Schumow Simanowky donnent pendant seize jours à un chien des doses de bromure de sodium comprises entre 2 et 4 grammes par jour : en tout le chien reçoit 53 grammes de NaBr. Le brome est dosé chaque jour dans l'urine, et on en trouve encore des traces quatre mois après la suppression du brome du régime.

2° Fessel, après avoir fait ingérer 10 grammes de NaBr à un chien, trouve encore des traces de brome dans l'urine dix semaines après la fin de l'ingestion.

Le brome ne s'éliminant par l'urine qu'en quantités extrêmement faibles, nous sommes donc amenés d'abord à considérer que l'excès du brome du sang sur le seuil de cette substance doit être très faible, en d'autres termes que le seuil du brome est très voisin de la teneur du sang en brome. Comme cette teneur du sang en brome est elle-même variable suivant la teneur en brome du régime, nous sommes conduits à cette seconde conclusion que le seuil du brome est variable avec la richesse en brome du régime.

Il faut encore constater ce fait remarquable de l'énergie avec laquelle l'organisme retient le brome : le seuil du brome ne s'abaisse que très lentement après la suppression du brome du régime, restant inférieur de très peu au taux du brome du sang ; il ne laisse passer dans l'urine pendant des semaines et même des mois que des traces de brome jusqu'au

moment où il devient nul avec la disparition du brome du sang. Le brome possède donc un seuil facultatif, toujours tel qu'il ne permet qu'une faible excrétion de cette substance par le rein. Le brome est actuellement la seule parmi les substances que nous avons étudiées, qui ait un seuil de cette nature.

Cependant le seuil du brome semble, dans certaines conditions pouvoir se mobiliser comme les autres seuils. C'est ainsi que Kunkel observe que des chiens et des chats recevant du brome, commencent par en éliminer de très faibles quantités, très inférieures à la quantité ingérée correspondante, puis si l'on maintient un régime riche en brome, au bout d'un certain temps, vingt jours environ, on voit la quantité de brome éliminée devenir aussi forte que la quantité ingérée : on peut se demander si l'on n'est pas là en présence d'une chute du seuil du brome par ingestion du brome, comme nous avons constaté une chute du seuil du chlore à un régime riche en chlore.

Il semble d'ailleurs que l'ingestion du chlore puisse également déterminer un abaissement du seuil du brome : Fessel observe que, si à un chien recevant du brome on donne simultanément du chlore, on arrive à abréger dans de fortes proportions la période d'élimination du brome. Il est donc possible de chasser le brome par le chlore comme nous avons vu que l'on peut chasser le chlore par le brome qui en abaisse le seuil.

Telles sont les conclusions auxquelles nous amène

la considération des faits jusqu'ici constatés concernant le brome, nous nous proposons d'en reprendre l'étude d'une manière plus précise et plus adaptée à la question à laquelle nous nous sommes attaché.

B. — ÉTUDE DES RAPPORTS DES SEUILS DES DIVERSES SUBSTANCES

En étudiant dans les chapitres précédents les lois qui régissent les débits, nous avons vu que les constantes de toutes les substances sur lesquelles nous avons expérimenté sont identiques, et varient solidairement.

Les faits que nous allons exposer maintenant, montrent que les rapports des différents seuils sont très différents.

Nous étudierons successivement :

- 1° Les rapports des seuils du chlore et du glucose.
- 2° Les rapports des seuils du chlore et de l'eau.

1° **Rapports des seuils du chlore et du glucose**

Nous avons vu précédemment que la phlorizine a la propriété d'abaisser fortement et très rapidement le seuil du glucose.

Après avoir repéré le seuil du chlore chez un sujet, nous lui injectons de la phlorizine. Dès que la glycosurie s'était installée, le seuil du chlore était à nouveau repéré.

Il est évident que, toutes choses restant égales dans une expérience d'aussi courte durée concernant les facteurs susceptibles d'agir sur le seuil du chlore (variation du débit chloré, action du repas, etc...), les modifications du seuil du chlore, s'il s'en produit, pourront être attribuées avec vraisemblance à l'action de la phlorizine.

Voici les résultats que nous avons obtenus avec Lobo-Onell chez plusieurs sujets :

	CONSTANTE	CHLORÉ	CHLORÉ IONISÉ	DÉBIT DE CL. ionisé par 24 h.	DÉBIT recalculé à 14,79 p. 1000 et 79 kg.	CHLORÉ IONISÉ du sérum	excès sur le seuil	SEUIL	GLUCOSE par lit. d'urine
B..., avant phloriz..... après —	0,066 gr. 0,072	5,83 4,85	4,97 4,12	16,22 7,72	10,13 4,392	2,97 2,996	0,21 0,15	2,76 2,84	0 35,42
P... avant — après —	0,073 0,071	3,46 3,22	2,94 2,74	4,71 8,65	2,889 5,018	3,01 3,01	0,12 0,159	2,89 2,851	0 36,0
T..., avant — après —	0,078 0,072	1,67 5,16	1,42 4,38	14,85 15,21	5,861 10,541	3,07 3,017	0,19 0,23	2,88 2,787	0 20,20
L..., avant — après —	0,117 0,117	6,43 5,28	5,46 4,49	9,47 9,698	7,068 6,613	3,13 3,156	0,31 0,30	2,82 2,85	0 19,0
D..., avant — après —	0,123 0,112	4,06 3,82	3,45 3,25	8,07 9,51	4,553 5,206	2,965 3,012	0,26 0,255	2,70 2,757	0 6,34
C..., avant — après —	0,138 0,138	2,73 4,816	2,32 4,09	8,806 5,676	3,516 2,988	3,10 3,11	0,25 0,24	2,85 2,87	0 7,50

Dans ces expériences le seuil du chlore s'est donc peu modifié sous l'influence de la phlorizine, et plutôt dans le sens d'un relèvement que dans celui d'un abaissement du seuil. Les deux seuils du chlore et du glucose, sont donc capables de se mobiliser indépendamment l'un de l'autre.

2° Rapports des seuils du chlore et de l'eau

Nous avons indiqué, en étudiant le seuil de l'eau, que le mécanisme le plus vraisemblable des polyuries brusques qui surviennent après ingestion d'eau, consiste dans l'abaissement du seuil de sécrétion de cette substance.

Nous avons repéré le seuil du chlore avant ingestion d'eau et pendant la polyurie, et voici les faits que nous avons observés :

Sujets	Eau ingérée	Volume d'urine ramené à 24 heures	Constante uréo-sérotoire	Chlore par litre d'urine	Chlore ionisé	Chlore ramené à 24 heures	Débit à 14,79 p. 1000 et 170 kilos	Chlore ionisé du sérum	Excès sur le seuil	Seuil
Durl... (76 kilos)										
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant	1,806 lit.								
	1 ^o — après	1,344	0,099	6,98 gr.	5,93 gr.	10,71 gr.	6,25 gr.	3,119 gr.	0,24 gr.	2,879 gr.
	2 ^o — —	1,392		3,88	3,298	4,591	1,999	3,119	0,14	2,979
	3 ^o — —	1,104								
Reg... (68 kilos)										
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant	0,820								
	1 ^o — après	0,945	0,129	2,97	2,52	2,066	0,878	2,97	0,12	2,85
	2 ^o — —	3,000								
	3 ^o — —	3,870	0,123	1,031	0,876	2,628	0,659	2,996	0,099	2,897
Bob... (62 kilos)										
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant	1,358								
	1 ^o — après	1,654	0,106	4,25	3,61	4,90	2,737	3,128	0,175	2,953
	2 ^o — —	11,250								
	3 ^o — —	8,170	0,106	0,425	0,361	4,061	0,716	3,02	0,089	2,931
Larc... (70 kilos)										
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant	0,770								
	1 ^o — après	12,810	0,101	12,29	10,44	8,04	6,764	3,06	0,26	2,80
	2 ^o — —	2,653								
	3 ^o — —		0,105	0,667	0,567	7,26	5,452	2,98	0,23	2,75
Mor... (56 kilos)										
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant	1,037								
	1 ^o — avant	4,340	0,092	5,036	4,28	4,44	2,988	3,06	0,16	2,90
	2 ^o — —	6,459								
	3 ^o — —	3,050	0,092	1,305	1,186	7,66	2,715	2,98	0,15	2,83
Dev... (70 kilos)										
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant	1,305								
	1 ^o — après	1,254	0,220	2,306	2,011	2,624	0,968	3,11	0,21	2,90
	2 ^o — —	1,440								
	3 ^o — —	1,212	0,200	1,82	1,55	1,878	0,608	3,088	0,155	2,933
Houd... (70 kilos)										
Ingest. de 0,8 l. d'eau	1/2 h. avant	0,960								
	1 ^o — après	1,348	0,105	6,67	5,67	5,44	3,373	3,08	0,19	2,89
	2 ^o — —	7,155								
	3 ^o — —	1,440	0,129	0,546	0,464	3,32	0,587	3,05	0,098	2,952

Tandis que le seuil de l'eau s'abaisse rapidement sous l'influence de l'ingestion d'eau, le seuil du chlore se modifie très peu, s'abaissant légèrement ou, plus souvent, s'élevant. Les variations des seuils de l'eau et du chlore sont donc indépendantes.

*
* * *

Après la *mobilité*, voici donc une deuxième propriété des seuils de sécrétion : leur *indépendance réciproque*. Tandis que les constantes de sécrétion sont solidaires, et que la diminution du pouvoir de sécrétion du rein vis-à-vis d'une substance entraîne la même diminution vis-à-vis des autres substances qu'il excrète, les seuils de sécrétion sont susceptibles de se mobiliser dans les conditions vraiment physiologiques, et indépendamment les uns des autres.

Nous avons vu, en étudiant la physiologie de la constante uréo-sécrétoire, que les altérations de cette constante sont en rapport avec une diminution qualitative ou quantitative du rein lui-même, nous allons voir maintenant que les variations physiologiques des seuils relèvent d'un tout autre mécanisme, extrarénal.

C. — ACTION DU SYSTÈME NERVEUX SUR LA SÉCRÉTION RÉNALE

On admet généralement que le système nerveux n'agit pas directement sur la sécrétion rénale : c'est l'opinion émise par Claude Bernard en 1850 (1).

Les différents auteurs qui ont étudié l'action du système nerveux sur le rein se sont ralliés à cette manière de voir et considèrent que c'est seulement en provoquant des phénomènes vaso-moteurs que le système nerveux peut agir sur la sécrétion rénale. Cette opinion repose sur les constatations expérimentales suivantes : un rein énérvé se comporte comme son congénère normal vis-à-vis des modifications de la composition du sang ; si l'on injecte dans les veines un cristalloïde, la modification présentée par l'urine est la même pour le rein énérvé que pour le rein sain.

Voici un exemple de ce type d'expériences dû à Ambard et Papin :

Alis, chienne de 9 kilos.

Le 26 juin 1909, énérvation du rein gauche.

1. Claude Bernard, *Leçons sur le système nerveux*, I, p. 464.

Régime	Dates	Volume des urines	Urée p. 1000
40 gr. de viande	6 juill. 1909	48,8 cm ³	71,0 gr.
—	7 —	40,0 —	80,0 —
—	8 —	40,0 —	88,0 —
—	9 —	21,9 —	87,0 —
—	10 —	36,1 —	92,5 —
—	11 —	32,0 —	86,0 —
—	12 —	22,2 —	90,2 —
—	13 —	27,7 —	99,6 —

Le 10 août anesthésie au chloralose, puis injection de 275 centimètres cubes d'urée à 90 p. 1000 et NaCl 7 p. 1000.

	Rein droit		Rein gauche énérvé	
	Volume	Urée p. 1000	Volume	Urée p. 1000
Les urines sont recueillies pendant	15 cm ³	26,4 gr.	10 cm ³	30,0 gr.
15' successives...	22 —	19,0 —	20 —	20,4 —
	35 —	15,8 —	31 —	16,8 —
	38 —	15,0 —	32 —	17,0 —
	28 —	16,8 —	23,5 —	17,8 —
	20 —	21,6 —	17 —	23,6 —
	14 —	26,4 —	13 —	27,2 —
	8 —	30,0 —	8 —	34,0 —

Au contraire si l'on provoque, par une excitation périphérique, des phénomènes vaso-moteurs chez un animal, le rein sain et le rein énérvé présentent une sécrétion très différente comme le montre l'expérience suivante des mêmes auteurs :

Lyc. Chien de 13 kilos.

	Urée o/oo
Viande crue 40 grammes par kilo...	80,0 gr.
	79,4
	87,4
Le 8 juin, énérvation du rein gauche.	
10 juin	32,0
12	57,0
15	72,0
16	79,9

Le 17 juin, anesthésie au chloralose, injections répétées au cours de l'expérience d'urée à 90 p. 1000 et NaCl à 10 p. 1000.

Température rectale	Rein droit		Rein gauche énérvé		
	Volume	Urée o/oo	Volume	Urée o/oo	
	10 cm ³	35,7 gr.	15 cm ³	28,2	Animal refroidi par
	15	23,9	27	14,2	compresses froides.
35°9.....	9	23,6	24	11,6	La température rec-
	9	22,6	24	11,6	tale a peu varié au
36°3. .	7	26,5	16	16,4	cours de cette pé-
	15	22,1	25	18,1	riode de l'expé-
	17	21,1	25	19,4	rience.
39°2.....	7	28,2	9	28,2	Animal réchauffé par
	11	39,2	5	33,2	la vapeur d'eau.
	14	30,2	12	31,5	
39°8.....	7	38,8	6	34,2	
	8	39,0	5	40,3 (1)	

Comme dans cette dernière variété d'expériences il se produit des modifications circulatoires intenses, la plupart des auteurs en ont conclu que l'influence très nette dans ce cas du système nerveux s'est exercée sur le rein non directement, mais en modifiant la circulation sanguine dans le rein non énérvé. Admettons un instant cette interprétation en ce qui concerne la polyurie, suffit-elle pour expliquer la glycosurie qui se produit après excitation de la moelle allongée ?

Pour Claude Bernard, cette question ne se posait pas : ayant constaté, après piqûre du milieu de l'espace compris entre l'origine des pneumo-gas-

1. Urines recueillies par périodes irrégulières.

triques et celle des nerfs auditifs, d'une part de la polyurie et l'apparition de glucose dans les urines, mais aussi d'autre part une hyperglycémie concomitante, il conclut que le passage du sucre dans l'urine est dû à l'augmentation du taux du sucre dans le sang, la barrière que le rein oppose au passage de cette substance dans l'urine n'étant pas modifiée.

Cette interprétation fut longtemps admise, et c'est seulement tout récemment qu'une conception différente a été proposée :

Lépine fait remarquer (1) qu'après piqure de la partie supérieure de la moelle, alors même que l'hyperglycémie a cessé, du sucre continue à passer à travers le rein. Il en conclut que le taux du sucre du sang pour lequel s'établit la glycosurie, en d'autres termes le seuil du glucose, a dû être alors abaissé. Il semble permis d'admettre que l'excitation nerveuse a été la cause de l'abaissement du seuil dans l'expérience de Lépine. Cependant une autre interprétation est possible : dans les circonstances expérimentales qu'il relate, Lépine a d'abord observé de l'hyperglycémie ; on peut donc se demander, si, par analogie avec ce que nous avons constaté pour la sécrétion du chlore, ce n'est pas cette hyperglycémie passagère qui entraîne la chute ultérieure du seuil.

Les expériences de Jungmann et Meyer (2)

1. Lépine, *Revue de Médecine*, août 1913, n° 8.

2. P. Jungmann et Er. Meyer. *Pharmak. Pathol. Arch. für exper. und 24 juillet 1913.*

échappent à toute objection de ce genre, et mettent en évidence, de façon indiscutable, l'action directe du système nerveux sur la sécrétion rénale.

Voici une expérience tout à fait démonstrative de ces auteurs.

Heures	Rein droit		Rein gauche	
	Volume urine	NaCl p. 1000	Volume	NaCl p. 1000
4,30-4,45	0,5 cm.	trace	0,7 cm.	0,6 gr.
Section du splanchnique gauche.				
4,45-5,15	0,9	»	2,2	9,4
5,15-5,30	0,6	»	1,25	1,17
5,30-5,45	0,8	»	1,6	
5,45-6,00	1,3	»	1,6	traces
6,00-6,30	1,0	»	2,3	
Piqure du 4 ^e ventricule.				
6,30-7,00	3,0	2,9	2,5	0,06

Après piqure du 4^e ventricule, on constate donc, pour le rein normal, une augmentation marquée du débit chloruré, tandis que le débit du rein énervé n'est pas modifié. Les deux reins recevant un sang identique, et l'augmentation du débit chloruré se faisant, non par le mécanisme d'une diminution de la concentration urinaire, mais au contraire avec augmentation de la concentration en chlorures de l'urine, il ne reste plus pour expliquer la polychlorurie que deux mécanismes, ainsi que l'a fait remarquer Ambard : une modification de la constante, ou une chute du seuil.

Les expériences dans lesquelles Jungmann et Meyer ont dosé l'azote urinaire montrent bien qu'il n'y a pas d'altération de la sécrétion des substances sans seuil, mais que les variations de débit qu'elles

présentent s'expliquent par le simple mécanisme d'une variation de la concentration urinaire. En voici un exemple :

Expérience n° 2 de Jungmann et Meyer (lapin).

Dates	Eau ingérée	Volume urinaire	NaCl p. 1000	NaCl grammes	Azote p. 1000	Azote grammes
26-27 (III)	150	120	0,6	0,07	5,9	0,78
27-28	150	134	0,8	0,11	6,6	0,88
28-28	150	134	0,8	0,07	8,0	0,64
Piqure du 4 ^e ventricule.						
29-30	150	240	3,5	0,84	4,3	1,03

Une modification de la constante n'est d'ailleurs pas vraisemblable : il faudrait en effet une diminution considérable du chiffre de la constante pour expliquer le débit de chlorures observé. Nous sommes donc amené à considérer que la polychlorurie observée dans les expériences de Jungmann et Meyer résulte d'un abaissement du seuil du chlore.

Nous voyons donc encore une différence considérable entre les seuils d'excrétion et les constantes : le système nerveux agit sur les seuils ; il est sans action sur les constantes de sécrétion.

La sécrétion rénale est donc d'un type mixte : du type humoral à ne considérer que les substances sans seuil, du type nerveux si l'on envisage la sécrétion des substances sans seuil. Il y a là une notion nouvelle.

VUE D'ENSEMBLE SUR LA SÉCRÉTION RÉNALE

Deux éléments concourent donc à la sécrétion rénale, éléments dont les caractères sont tout à fait différents : les constantes de sécrétion et les seuils.

Toutes les substances que le rein excrète possèdent une constante de sécrétion qui a la même valeur pour toutes ces substances. Les constantes sont solidaires : si le rein vient à s'altérer, toutes les constantes s'altèrent de la même façon. Enfin les constantes échappent à l'action du système nerveux.

Les seuils, à l'inverse des constantes, n'existent que pour certaines substances qui sont indispensables à la vie cellulaire. Les seuils sont variables d'un sujet à l'autre, et chez un même sujet, sont susceptibles de se mobiliser indépendamment les uns des autres.

Les constantes représentent un mécanisme rigide et fatal ; les seuils, un mécanisme souple et opportuniste (1). Le fait pour une substance d'avoir ou de ne pas avoir de seuil imprime donc à son excré-

1. Nous n'attribuons pas d'autre intérêt à ce langage finaliste que celui de faciliter l'exposition.

tion par le rein des caractères tout à fait différents. La sécrétion rénale pourrait être comparée à un état qui aurait deux tarifs douaniers pour les exportations : un tarif commun par lequel il taxerait les objets qui ne sont pas indispensables à la vie du pays, et un tarif spécial pour les objets indispensables à la vie de la nation, tarif mobile, susceptible de devenir prohibitif dans le cas où l'exportation ne supposerait plus une surproduction et compromettrait par suite le feu régulier des forces économiques de la nation.

Le seuil représente pour l'organisme humain ce tarif opportuniste et au besoin prohibitif ; il est un régulateur très sensible par lequel l'organisme maintient à un degré remarquable la constance des humeurs nécessaire à la vie de nos cellules, à la régularité de nos échanges nutritifs.

Les substances sans seuil par contre sont extirpées du sang au fur et à mesure qu'elles se présentent au rein et tendent à s'éliminer complètement ; mais, fait singulier, il en existe toujours dans le sang une proportion assez importante : c'est ainsi qu'en ce qui concerne l'urée, il est rare de trouver moins de 0 gr. 25 à 0 gr. 30 de cette substance par litre de sang. Or ce qui arrive pour l'urée se produit également pour toutes les autres substances excrémentielles proprement dites, substances plus ou moins toxiques dont il existe une quantité totale sensiblement constante dans le sang.

Tout se passe donc en apparence comme s'il y avait

également pour les substances excrémentitielles un mécanisme régulateur. En réalité il n'en est rien. La teneur du sang en substances de rebut représente simplement un équilibre entre ce que le sang (qui l'a lui-même recueilli dans les tissus) apporte au rein et la capacité de débit de cet organe.

Si, toutes choses égales d'ailleurs, le poids du rein était plus grand, la capacité fonctionnelle de cet organe serait elle-même plus forte, et, pour un apport égal de substances excrémentitielles au rein, la position d'équilibre s'établirait pour une teneur beaucoup moindre de ces substances dans le sang. On peut même imaginer un poids de rein tel que leur taux dans le sang soit toujours très voisin de zéro. Or nous savons que le rein est capable, dans certaines circonstances, d'augmenter la quantité de son parenchyme et par suite sa capacité de travail. C'est ainsi qu'après une néphrectomie, le rein restant présente d'une manière habituelle une hypertrophie toujours nette, souvent considérable. On a vu, dans cette circonstance, le rein unique atteindre un volume double de celui du rein enlevé, doublant ainsi sa capacité de travail. On peut se demander pourquoi le rein ne se comporte pas spontanément comme il le fait après néphrectomie ? Il y a là une constatation des plus intéressantes au point de vue spéculatif.

Pourquoi le rein se refuse-t-il à accomplir l'hypertrophie relativement peu considérable qui diminuerait la quantité de substances de rebut avec lesquelles il force l'organisme à vivre ? Il est probable que

nous aurons l'explication de ce fait par l'étude expérimentale des facteurs de l'hypertrophie compensatrice.

CONCLUSIONS

Les recherches que nous avons exposées dans ce mémoire nous ont donc amené aux constatations suivantes :

I. — Nous avons vu qu'un certain nombre de substances : les alcools méthylique, éthylique et propylique, l'acétate d'éthyle, l'acétone et le chloroforme, sont éliminées d'une façon particulière par le rein. Au lieu de subir au niveau du rein une *concentration*, elles traversent cet organe en *diffusant* comme à travers une membrane inerte. Il y a là un ordre de faits qui nous semble nouveau.

II. — Nous avons ensuite vérifié l'exactitude des lois qu'avait indiquées L. Ambard comme régissant la sécrétion rénale de l'urée. Par les expériences appropriées, nous avons pu constater que trois facteurs entrent en jeu pour régler la sécrétion uréique, la concentration uréique dans l'urine, le débit uréique ramené à vingt-quatre heures et enfin la teneur de l'urée dans le sang.

Nous avons vérifié que :

1^{re} Lorsque la concentration de l'urée dans l'urine

est constante, les débits sont entre eux comme les carrés des azotémies.

2° Lorsque la teneur de l'urée dans le sang est constante, les débits sont inversement proportionnels à la racine carrée des concentrations urinaires.

Nous avons encore constaté que, lorsque les trois facteurs jouent simultanément, les deux lois précédentes sont valables, en d'autres termes que le rapport :

$$\frac{Ur}{\sqrt{D} \times \sqrt{\frac{C}{25}}}$$

est bien constant, (*constante uréo-sécrétoire*).

Appliquant des techniques d'expériences analogues, et au moyen des méthodes de dosage appropriées, nous avons étudié les lois qui régissent le débit d'un certain nombre de substances :

Sans seuil d'excrétion : ion I

— So^4

— NH^4

Avec seuil d'excrétion : glycérine

glucose

ion Cl .

et nous avons vu que :

Pour toutes ces substances il existe une constante de sécrétion, c'est-à-dire un rapport constant entre leur teneur dans le sang et leur débit dans l'urine, et, de plus, que les constantes de sécrétion de toutes les substances sont identiques quand les débits uri-

naires sont recalculés pour des concentrations étalons isotoniques entre elles.

En résumé : généralité de la notion de constante et identité des constantes de sécrétion.

Ces constatations entraînent plusieurs conséquences : tout d'abord, puisque les constantes des diverses substances sont identiques entre elles, quand on connaît l'une d'entre elles, on les connaît toutes. Pratiquement on peut donc se contenter de repérer la constante uréo-sécrétoire, la plus aisée à déterminer étant donné la simplicité de la technique de dosage de l'urée. *On peut donc connaître indirectement la constante d'une substance à seuil, le chlore par exemple, (constante que dans un seul examen tout au moins il n'est pas possible de déterminer directement), et ainsi il devient possible d'étudier la physiologie des seuils.*

Par ailleurs, puisque les constantes des diverses substances sont identiques quand les débits sont recalculés en fonction de concentrations étalons isotoniques, on voit que, pour des concentrations moléculaires identiques de diverses substances dans le sang, les débits urinaires seront d'autant plus grands que les poids moléculaires seront plus élevés. Contrairement à l'opinion courante due aux cliniciens, *les grosses molécules sont mieux sécrétées que les petites.*

Enfin cette communauté de lois numériques à toutes les substances que le rein excrète, nous semble indiquer qu'un même élément concourt à leur sécré-

tion. Nous avons constaté que l'urée traverse les cellules des tubes contournés, cette constatation a été faite pour diverses substances. Nous admettrons donc, contrairement à la théorie classique, que *le rein n'a qu'un élément sécrétoire, le tube contourné*, le glomérule, ainsi que cela a été déjà suggéré, n'ayant qu'un rôle circulatoire.

La physiologie de la constante uréo-sécrétoire a été seule étudiée jusqu'à présent, il est d'ailleurs permis de supposer, étant donné l'identité des constantes de sécrétion, qu'elles ont une physiologie commune. La constante uréo-sécrétoire est dans une large mesure indépendante des autres substances simultanément excrétées par le rein. Elle dépend de deux facteurs : la *quantité* et la *qualité de parenchyme rénal*. Vient-on à diminuer brusquement la quantité de parenchyme rénal, la constante uréo-sécrétoire accuse cette modification : comme le montrent les expériences que nous citons dans ce mémoire, la constante uréo-sécrétoire est un véritable pèse-rein.

Toute altération du parenchyme rénal entraîne une altération de la constante uréo-sécrétoire, d'autant plus grande que la modification du parenchyme rénal est plus marquée.

La constante uréo-sécrétoire constitue un moyen précis et sans ambiguïté d'appréciation de la valeur fonctionnelle des reins.

III. — Enfin, concernant la *physiologie des seuils* de sécrétion, nous avons constaté que les trois seuils par nous étudiés (nous laissons à part le seuil du

brome qui a des propriétés assez particulières) : seuil du chlore, seuil du glucose et seuil de l'eau, présentent d'une manière générale les mêmes propriétés : *la mobilité et l'indépendance des seuils ; leur dépendance vis-à-vis du système nerveux.*

D'une part, les seuils sont *mobiles* : ils s'élèvent ou s'abaissent sous l'influence de l'ingestion de la substance correspondante : par exemple, le seuil du chlore sous l'influence de l'ingestion de chlore, etc... ou encore sous l'influence de certains corps : la phlorizine peut ainsi abaisser le seuil du glucose (jusqu'à l'annuler) déterminant le diabète phlorizique, etc...

D'autre part *les seuils sont susceptibles de se mobiliser séparément* : ainsi le seuil du glucose peut être abaissé, annulé même par la phlorizine sans que le seuil du chlore soit sensiblement modifié. Il y a *indépendance des seuils.*

Les rapports des seuils entre eux sont donc bien différents des relations des constantes entre elles. Quand une constante vient à être modifiée, les constantes de toutes les autres substances s'altèrent parallèlement. La variation d'un seuil est sans répercussion sur les autres seuils.

Enfin *les seuils sont directement soumis au système nerveux* : une excitation portée sur la région bulbaire n'agit pas sur la sécrétion des substances sans seuil, mais elle agit sur la sécrétion des substances avec seuil en provoquant une chute du seuil. Les deux éléments caractéristiques de la sécrétion

du rein, les constantes et les seuils présentent donc cette dernière et importante différence : *les constantes échappent, les seuils obéissent à l'action du système nerveux.*

Vu et approuvé
Paris le 16 février 1917
Le Doyen de la Faculté des Sciences

P. APPELL

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

L. LIARD

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Minéralogie. — Rapport de composition entre les cristaux mixtes et le milieu cristallogène.

Botanique. — La production de lumière chez les végétaux.

Vu et approuvé
Paris, le 16 février 1917
Le Doyen de la Faculté des Sciences

P. APPELL

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

L. LIARD

